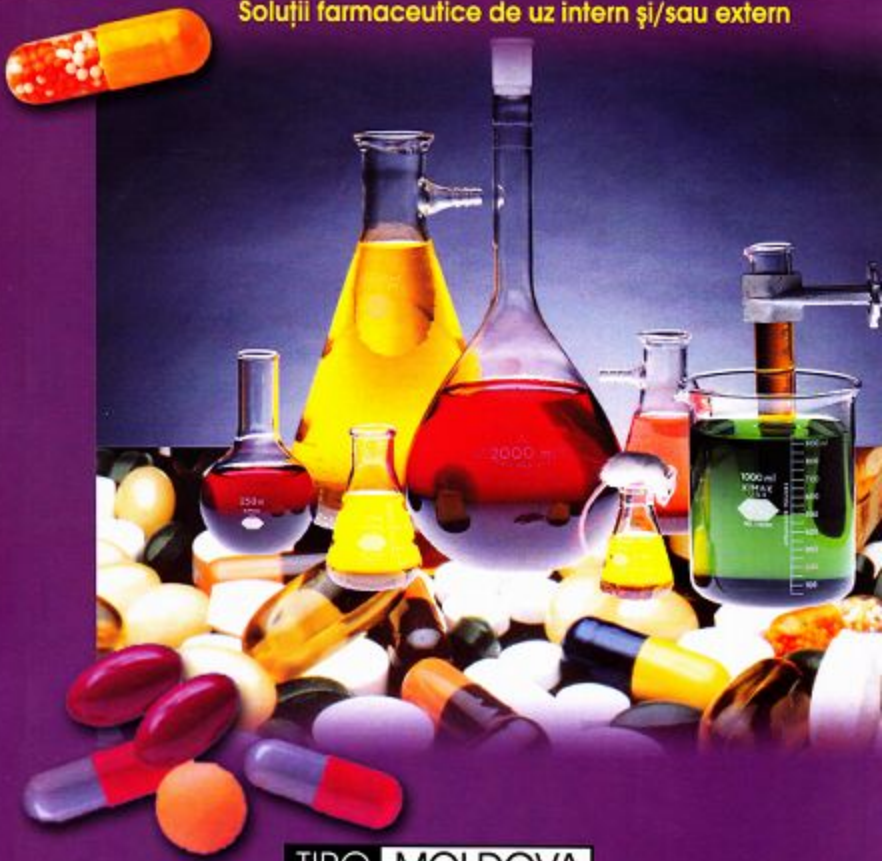
Dr. Farm. ANETA VERBUȚĂ

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

Soluții farmaceutice de uz intern și/sau extern



TIPO MOLDOVA

Dr. Farm. Aneta Verbuță

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

Soluții farmaceutice de uz intern și/sau extern

PREFAȚĂ

Prezenta lucrare și-a propus să prezinte noțiunile de bază, dar și realizările recente în tehnologia de preparare a soluțiilor farmaceutice de uz intern și/sau extern din farmacie și din industria de medicamente.

După unele date, selectiv prezentate și cu migală alese din vasta istorie a preparării medicamentului în care se face și o prezentare succintă, sub aspect farmacotehnic, a Farmacopeii Române ed. a X-a 1993, se dau obiectivele actuale ale tehnologiei farmaceutice din care se evidențiază conceperea și producerea de medicamente noi în producția industrială cu referire specială la cea indigenă, reglementată de Ordinul Ministerului Sănătății nr.949/1991.

Cum cunoașterea cuvintelor înseamnă cunoașterea lucrurilor, în partea generală a lucrării sunt explicate noțiunile de: formă farmaceutică, remediu, substanță medicamentoasă, medicament și altele. În acest cadru se face și o informație succintă despre noua generație de forme farmaceutice cunoscută sub numele de „Drug Delivery System" care intenționează să realizeze o medicație programată și să înlăture deficiențele formelor farmaceutice tradiționale.

Pornind de la obiectivul cunoscut al farmaciei galenice, de a găsi pentru fiecare substanță activă, singură sau în amestec cu altele, prezentarea medicamentoasă cea mai bine adaptată tratamentului unei maladii determinate, se dezvoltă obiectivul modern al acestei discipline farmaceutice, legat de elucidarea așa - numitei inechivalențe generice (echivalență chimică, echivalență terapeutică). În acest sens, sunt prezentați factorii farmacotehnici - tipul formei farmaceutice, alegerea adjuvanților, prelucrarea substanței active înainte de a fi încorporată în sistemul medicamentos, ordinea și

conţinutul fazelor de preparare, condiţionarea - susceptibili de a optimiza biodisponibilitatea medicamentului. Aceste noţiuni de bază ale „tehnologiei biofarmaceutice" străbat materialul părţii speciale care prezintă formele farmaceutice de uz intern şi/sau extern, acţionând ca un catalizator în evoluţia tehnologiei lor. Astfel, la aproximativ fiecare formă farmaceutică sunt prezentate „date biofarmaceutice şi farmacocinetice", care reflectă noi indicaţii şi reguli practice în preparare. Noţiunile biofarmaceutice sunt împletite cu datele de stabilitate fizico-chimică, cunoscute sub genericul de „interacţiuni", conservabilitate şi condiţii de stocare a medicamentelor respective, astfel încât rezultă clar afecţiunii patologice, când farmacistul realizează în farmacie remediu unic pentru boala unui anumit bolnav.

Prepararea medicamentelor în farmacie include atât prepararea reţetelor magistrale prescrise de medic, dar şi o serie de formule care se prepară în cantităţi mari, neasimilate de industrie, care însă au o largă circulaţie pe plan regional, utilizate din generaţie în generaţie, cu eficacitate bine verificată.

Uneori prin crearea unor goluri în aprovizionarea cu medicamente industrializate, acestea pot fi acoperite prin reproducerea lor la nivelul farmaciilor.

De asemenea, în cadrul farmaciilor, la nivelul laboratoarelor se experimentează în colaborare cu Laboratorul Regional de Control al Medicamentului, din cadrul Institutului pentru Controlul de Stat al Medicamentului, înlocuirea unor excipienţi cu alţii, se introduc diverşi aromatizanţi, edulcoranţi, solubilizanţi, conservanţi şi altele.

Farmacistul prepară medicamentul, dar are şi obligaţia etică şi morală de a înmâna medicamentul bolnavului. De aceea, farmacistul trebuie să fie şi un bun psihoterapeut, bolnavul fiind atent la indicaţiile modului de administrare, critic al prezentării medicamentului, analist al calităţilor organoleptice ale medicamentelor; toate acestea reclamă că farmacistul trebuie să fie: bine dispus, vesel, tonic, odihnit, calm, să se poată concentra în conversaţia cu bolnavul şi să-l poată domina.

La Congresul internaţional al farmaciştilor din Franţa, din 1971, dezbătându-se tema „Relaţia farmacistului cu publicul" s-a apreciat că farmaciştii pot fi nu numai oameni însărcinaţi de societate

cu problemele referitoare la medicamente, ci şi ca excelenţi educatori de sănătate" (1). De asemenea, concluziile întrunirii Europharm Forum de la Salonic din 8-9 februarie 1993, care a avut loc sub egida O. M. S., au reliefat calitatea serviciilor oferite de farmacist şi au decis ca declaraţia Forumului Farmaceutic European privind „Locul şi rolul farmacistului în sistemul de ocrotire a sănătăţii să fie cunoscute tuturor parlamentelor şi guvernelor ţărilor europene" (2).

Creşterea obligaţiilor şi competenţelor profesionale ale farmacistului în epoca contemporană nu este o formă subiectivă de exacerbare a unor pseudoatribuţii, ci o necesitate impusă de exigenţele epocii.

Bibliografie

1. Gheorghiu Em. - *Practica farmaceutică, Ed.* Medicală, Bucureşti, 1979, vol.1,36-40.

2. Săndulescu R. ; Rosenberg L. Raport asupra participării delegaţiei României la cea de a doua întrunire Europharm, Forum, 8-9 februarie 1993.

DATE ISTORICE SELECTIVE PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR

În perioada zorilor omenirii, deşi este vorba de un empirism, omul face observații viabile de-a lungul mileniilor. Astfel, fiecare colectivitate umană îşi are propriul său inventar de medicamente care a evoluat în istorie.

Cea mai veche farmacopee a lumii este „Pentsrao", autorul ei fiind presupusul împărat chinez Chenn Nung, care a trăit în sec.36 î. e. n. Denumirea de farmacopee derivă de la pharmakon şi poese = a face.

Numeroase rețete de preparare sunt cuprinse în papirusul medical de la Berlin provenit din templul lui Imhetep de la Memphis (3000 î. e. n.), papirusul medical din Londra (1500 î. e. n.), papirusul Ebers (1500 î. e. n.), descoperit în ruinele Tebei; acestea cuprind fierturi şi sucuri din plantele cultivate în jurul templelor Memphis, Heliopolis, Sais, Theba, Deir el Bahari. S-au putut identifica: decoctul de ienupăr, scila, spânz, usturoi, infuziile de: mentă, coriandru, pelin, lotus, genția na, mărar, țelină, hrean; macerate de: in, tărâță, lemn de cedru, orez, suc de capete de mac, aloe; oțeturi şi uleiuri medicamentoase. Tehnicile empirice descrise de acestea reprezintă originea maceratelor, infuziilor şi decocturilor practicate astăzi în mod fundamentat (1).

La vechii cretani se vorbeşte de o „alifie a vrăjitoarelor" cu care se ungeau înaintea ritualurilor. De asemenea, aceştia foloseau şi fumigații de cânepă. Practica acestor fumigații este semnalată şi de Herodot (480 – 425 î. e. n.).

Şcolile medicale dezvoltate sub influența lui Platon (427 –

347 î. e. n.) şi Aristotel (384 – 322 î. e. n.) au creat confuzie în domeniul medicamentului, ajungându-se la polifarmacii. În această epocă, prepararea medicamentelor prin extracţie este complexă; se obţin aşa - zisele: magiunuri, electuare, prooburi, conserve când produsul vegetal nu se separă de soluţia extractivă. Asemenea medicamente au rămas celebre prin îndelungata lor folosire şi compoziţia lor complexă: Electuarium Mithridatus cu 54 componente şi Theriaca Andromachi cu 64 componente, ultimul preparat a fost utilizat de Demetrius Antonini Caesaris Arhiater şi după moartea lui Galenus.

Dioscoride, reprezentant din antichitatea elenă, în anul 77 î. e. n., inventariază o serie de droguri tradiţionale, material care a fost tradus în limba latină în secolul XV, sub titlul de „Materia medica". Pentru această carte, Dioscoride este considerat părintele fitoterapiei.

Cel mai celebru nume care a pus bazele studiului preparării medicamentului, utilizând tehnologii bazate pe logică, în antichitatea romană este Claudius Galenus (131 – 210 e. n.), care a tratat cei doi împăraţi celebri: Marc Aurelius şi Septimius Sever cu medicamente preparate în farmacia sa de pe Via Sacra din capitala imperiului. Galenus este considerat părintele Tehnologiei medicamentelor (2 – 5 ş. a.), motiv pentru care acestei discipline i s-a dat numele de Farmacie Galenică. Cărţile lui *De materia medica* cuprind descrieri ale preparării formelor farmaceutice, sunt lucrări cu îndrumări practice folosite sute de ani. Întreaga farmacie, pe o perioadă de peste 15 secole, s-a aflat sub influenţa doctrinei lui Galenus. Din cele 500 de lucrări ale lui, 30 şi cele mai importante pentru noi s-au păstrat până astăzi în mănăstirile Nestorienilor.

În Evul Mediu, aşa - numitele apotecarii interpretau tehnica preparării medicamentului, ca o artă denumită „Ars Pharmaceutica". În acest sens, papa Pelagius al II-lea din sec. VI e. n. emite o ordonanţă prin care se interzice practica apotecăriei de către călugări precizând: „clericii apothecarii non ordinetur" respectiv „clericii să nu prescrie medicamente" şi să nu practice apotecăria. „Apothiki" înseamnă depozite de medicamente (6).

Faima civilizaţiei înfloritoare a Bagdadului şi a culturii arabe sprijinită de profesorul şcolii din Salerno, Constantin Africanus (1020 – 1087) a pătruns în Europa. De la această şcoală a rămas o

valoroasă lucrare ce poate fi considerată o farmacopee: „Antidotarium Nicolai Salernitani (1100)". În această perioadă se separă profesia de farmacist de cea de medic, la 1240 în Europa prin actul de jurisdicţie al farmaciei dat de Frederick II.

În formularul italian din 1450 „Compendium Aromatariorum" se prevedeau 60 formule de electuare, tincturi, oţeturi, vinuri, uleiuri medicamentoase şi metodele lor de preparare.

În epoca renaşterii străluceşte personalitatea lui Paracelsius (1493 – 1541) care a pus bazele extracţiei vegetale elaborând procedeele pentru tincturi. În 1583 apare la Padova lucrarea lui Marco Oddo „De componendis medicamentis et aliórum dijundicandis. Methodus exactissima et dilucidissima". În această lucrare sunt date despre prepararea decocturilor, infuziilor şi a unor sucuri lichide, sucuri concentrate care stau la baza extractelor de astăzi.

La 1640 Lazare Riviere elaborează poţiunea (limonada) Riviere, apoi în 1660 Tomas Sydenham considerat un „Hipocrate al Angliei" prepară celebra „poţiune Laudanum", soluţie ce-i poartă numele şi este folosită şi astăzi.

La 1672 în Anglia tinctura de China este descoperită de Talbot care a vindecat cu acest preparat pe Carol al II-lea şi apoi, în Franţa, pe Colbert, Condé şi Dauphin. Acest preparat era dat în schimbul unei cantităţi echivalente de aur.

La 1733 farmacistul Dower prepară pulberea Dower cu opiu şi ipeca, iar la 1786 Fowleri prepară soluţie de metaarsenit de potasiu care-i poartă numele. După 1746 când A. S. Markgraf în Europa descoperă obţinerea zahărului din sfeclă, se face prepararea siropurilor farmaceutice cu zahăr.

La 1796 Hahnemann pune bazele unei terapii noi – homeopatia – care descrie prepararea unor soluţii diluate, energizate (7).

Percolarea a apărut la începutul sec. XIX (1815) când francezul Real a propus un tip de extractor bazat pe presiunea hidrostatică, metodă introdusă în Codexul francez din 1855.

La 1843 industriaşul englez Brockedon brevetează prima maşină de comprimat, iar la 1853 J. Pravaz inventează seringa.

După introducerea sterilizării medicamentelor de Robert

Koch cu ajutorul vaporilor de apă şi aer cald apoi prin filtrare, la 1873 Stanislas Limousin descoperă fiolele de sticlă şi caşetele pentru condiţionarea pulberilor farmaceutice. Tot în domeniul preparatelor parenterale, la 1920 se introduc pentru condiţionare primele flacoane tip antibiotice. La 1923 Florance Silbert pune în evidenţă pirogene în apa distilată destinată preparării soluţiilor injectabile.

În urma unor brevete anterioare privind distribuirea unui lichid sub presiune şi apoi a utilizării unui gaz lichefiat ca propulsor, anul 1942 poate fi considerat ca dată reală a naşterii preparării aerosolilor farmaceutici.

În a doua jumătate a sec. XX prepararea medicamentelor este interesată de soarta medicamentului în organism după administrare. Astfel, în paralel cu optimizarea formelor farmaceutice clasice (comprimate, unguente, supozitoare ş. a) apar forme farmaceutice noi.

În acest sens, primele formulări cu cedare controlată apar în 1952 (microgranule cu cedare lentă – spansules SKF) apoi dispozitivele dintr-un polimer siliconic în 1966; lipozomii apar în cercetare la 1966, iar cu primele aplicaţii în 1973– 1976, nanocapsulele în 1976, iar nanoparticulele în 1979. Sistemele automatizate de cedare numite şi sisteme terapeutice apar în producţia industrială în 1975 – 1976.

În 1981 – 1982 mai multe case farmaceutice ca: Alza Corp (SUA), Searle (Chicago, SUA), Key Pharmaceuticals (Miami, SUA), Lee Tec Corp (Eden Prairie, SUA), Dexo S. A. (Nanterre, France) şi Toa leyo Kagaky Kogyo (Japonia) au introdus sisteme transdermice cu scopolamină sau cu nitroglicerină (8).

Selecţiuni din istoria preparării medicamentului românesc

Producerea de medicamente româneşti este legată strâns de istoria practicii populare medicale.

Secole de-a rândul, observaţiile directe şi practicile empirice transmise din generaţie în generaţie au permis strămoşilor noştri să devină buni cunoscători ai plantelor medicinale din flora spontană,

buni practicieni ai medicinii populare. Aceste considerațiuni şi faptul că flora spontană indigenă dispune de o paletă largă de plante medicinale au condus la apariţia unor practici farmaceutice ştiinţifice, de timpuriu. Astfel, primul farmacist atestat apare la Bistriţa în 1516, la Braşov în 1531 au existat în inventarul farmaciei peste 180 de medicamente pe bază de plante, atestate documentar, iar la Bucureşti în 1625, la 25 februarie, este atestat documentar primul farmacist din această parte a ţării (9).

Primele ştiri oficializate cu caracter național despre medicament şi obligaţiile celor ce-l mânuiesc apar în Pravilele lui Matei Basarab (1652) şi Vasile Lupu (1686). Cei ce preparau medicamente s-au numit „spiţeri", cuvânt care derivă de la „speciario", denumire dată pentru vânzătorii de specii (ceaiuri).

Dezvoltarea profesiei în timp a condus la luarea unor măsuri de organizare care reglementau normele de preparare şi conservare a medicamentelor, pe care le găsim în documentele lui Al. Ipsilanti (1780). Primele preocupări de raportare a activităţii de preparare ştiinţifică a medicamentelor le găsim la Iaşi la începutul anului 1831 în cadrul Cercului de lectură profesională a farmaciştilor, iniţiat de Mihail Zota, în 1832 la Bucureşti se introduce, în cadrul cursurilor speciale de medicină, o catedră de farmacie cu disciplina „Materia medica" de prepararea medicamentelor.

Prima încercare de realizare a unei farmacopei naționale a fost făcută de farmaciştii ieşeni în 1840, când înaintează „Comitetului Sănătăţii" un memoriu în care se arată că: „Farmacopeea sau învăţătura de a alcătui feluritele doctorii este o ştiinţă a cărei deplină cunoaştere are dreptul statul, de a cere de la fiecare spiţer, că de aceea fiecare stat civilizat are a sa Farmacopee, care fiind alcătuită de diferite capete, au în sine o mare deosebire una de alta". În continuare se arată: „medicii şi farmaciştii unei ţări o cunosc şi sunt obligaţi a o respecta în prescrierea şi prepararea medicamentelor", că de aceea ei cer „elaborarea unei farmacopee moldavae". Farmaciştii Degré şi Abrahamfi au elaborat o serie de monografii într-o formă ştiinţifică, însă greutăţile obiective şi unele subiective au dus la imposibilitatea finisării lucrării.

Prin strădania pasionată pentru afirmarea profesiei de farmacist a dr. C. Davila se realizează prima Farmacopee Română în

1863.

Redactarea lucrării a fost condusă de farmacistul C. Hepites care înfiinţase prima farmacie la Brăila în 1831, iar în 1857 a fost numit profesor de Materia Medica la Şcoala Naţională de Medicină şi Farmacie din Bucureşti. Hepites a fost primul farmacist român care a propus „să se producă în ţară medicamentele de care avem nevoie" (10).

Prima farmacopee română a apărut sub domnia lui Alexandru Ioan Cuza şi reprezintă primul cod autohton folosit pentru prepararea medicamentelor. Lucrarea era împărţită în trei capitole; primul capitol descrie 299 materii farmaceutice; al doilea capitol cuprinde 542 preparate farmaceutice, a treia parte cuprinde reactivi şi tabele. Este o lucrare redactată în două limbi: latină şi română, cu un conţinut de înaltă exigenţă ştiinţifică.

Ediţia a II-a a Farmacopeei Române apare în 1874. Se caracterizează prin tendinţa de a simplifica medicaţia şi de a folosi droguri cu conţinut determinat în principii active, cu acţiune precisă şi sigură.

Modul de obţinere a unor preparate farmaceutice este mai bine precizat; se înlocuiesc o serie de extracte apoase cu extracte alcoolice; se introduc medicamente noi.

Ediţia a III-a a Farmacopeei Române intră în vigoare în anul 1892. Lucrarea cuprinde 3 părţi. În partea I sunt descrise substanţe vegetale şi animale, iar în a doua parte sunt descrise substanţele chimice şi preparatele farmaceutice. Partea a III-a cuprinde preparate veterinare. După 23 ani apare ediţia a III-a specială care introduce, la descrierea substanţelor, caracterele fizice şi reacţiile de identificare şi puritate. Se dau indicaţii preţioase asupra preparării, calităţii şi conservabilităţii extractelor fluide. Sunt introduse soluţiile injectabile şi sterilizarea lor.

Odată cu înfiinţarea în 1908 a „Depozitului Central de Medicamente" şi a „Laboratorului Central de Produse Galenice" se poate spune că s-au pus bazele unui nucleu de preparare industrială a medicamentelor româneşti.

După primul război mondial, fabricaţia de medicamente ia un nou avânt prin înfiinţarea de laboratoare specializate în producerea de medicamente la Bucureşti, Cluj, Timişoara,

laboratoare care se dezvoltă continuu, atât ca potenţial de fabricaţie, cât şi prin diversificarea gamei terapeutice de medicamente. Se poate menţiona fabricarea în România a medicamentelor: Neosalvarsan, Acetilarsen, Foliculină, Hormonul Gonadotrop, Insulina, Tiroida, preparate din Valeriana officinalis şi Digitalis lanata, tincturi amare.

Ediţia a IV-a a Farmacopeei Române apare în 1926 şi a fost sistematizată în două părţi. Prima parte face descrierea medicamentelor în ordinea alfabetică, iar a doua parte cuprinde tabele. Medicamentele au titlul principal în limba latină urmat de sinonimele latine, denumirile în limba română, franceză, germană, ungară şi rusă. Sunt prevăzute în monografii speciale indicaţiile practice de preparare a formelor farmaceutice: decocturi, extracte, macerate ş. a. Tabelele sunt în număr de 9, din care un tabel este întâlnit numai în această farmacopee şi cuprinde instrumente şi aparate utilizate în analiza şi prepararea medicamentelor.

Ediţia a V-a a Farmacopeei Române apare în 1943, iar în 1948 ediţia a VI-a, întocmită de Consiliul Farmaceutic Superior.

Farmacopeea Română ediţia a VI-a, pune un accent deosebit pe calitatea medicamentului arătând: „debitarea medicamentelor în scop terapeutic care nu îndeplinesc condiţiile farmacopeei, atrage după sine aplicarea penalităţilor legale". Materialul acestei farmacopei este împărţit în două părţi: prima parte este precedată de un capitol introductiv - „Principii generale"- care dă detalii asupra unor expresii şi prescurtări folosite în lucrare, precum şi indicaţii generale asupra conservării şi etichetării medicamentelor.

Partea I descrie medicamentele chimice (substanţele), produsele de natură vegetală, medicamentele compuse (produsele galenice). Sunt descrise şi norme generale pentru următoarele preparate: ape aromatice, bacili (bujiile uretrale), capsule, colire, comprimate, decocturi, emplastre, emulsii, granule, granulate, infuzii, soluţii injectabile, limonade, linimente, pilule, pulberi, siropuri, specii, supozitoare, tincturi, unguente şi vinuri medicinale. În partea a II-a sunt tabele cu reactivi, indicatori, metode generale de analiză, medicamentele de la Separanda, toxice (Venena) şi dozele maxime.

În primii ani după, cel de-al doilea război mondial, după actul naţionalizării, s-au pus bazele unei cercetări ştiinţifice ample a

medicamentului în cadrul Institutului de Cercetări Farmaceutice înființat în 1952 şi ca o consecință a acesteia se pun şi bazele materiale necesare dezvoltării unei industrii naționale în exclusivitate, de medicamente, care a cunoscut pe parcurs o evoluție impetuoasă, situându-se printre cele mai dinamice ramuri din cadrul economiei țării. Astfel, primul salt îl constituie înființarea în 1955 a Fabricii de Antibiotice Iaşi care introduce în circuitul național de producție medicamentoasă o ramură modernă, atunci: biosinteza.

În 1956, Institutul de Cercetări Farmaceutice elaborează Farmacopeea Română, ediția a VII-a. În această ediție apar capitole noi: metode de control biologic, seruri şi vaccinuri pentru uz uman şi veterinar, antidoturi şi prim ajutor în caz de otrăviri, care nu figurau în edițiile anterioare.

Are loc apoi, în 1960, înființarea Fabricii de Medicamente „Terapia" din Cluj, iar în 1963 se înființează Fabrica de Medicamente din Bucureşti; ambele transpunând în practică realizări ale cercetării medicamentului românesc.

Farmacopeea Română ediția a VIII-a a apărut în 1965 sub egida I. C. S. M. C. F. Bucureşti. În prima parte sunt date generalități privind nomenclatura, expresii convenționale utilizate în cuprinsul lucrării referitoare la: cântărire, temperatura de lucru, pentru solvenții utilizați la medicamentele lichide şi pentru metodele de analiză, şi controlul calității. Este semnalat faptul că „incompatibilitățile" unor substanțe se referă la asocierile de substanțe care dau reacții nedorite şi sunt semnalate la monografiile substanțelor respective. Se dau indicații pentru ambalarea medicamentelor şi valabilitatea lor. Aceasta din urmă fiind de 2 ani. Urmează partea cea mai voluminoasă a monografiilor de substanțe active, auxiliare şi de generalități a formelor farmaceutice şi a unor preparate farmaceutice; toate în ordinea alfabetică. Urmează capitolul „Metode generale de analiză" unde se prevăd metode de control fizic, fizico-chimic, biologic şi microbiologic, iar în ultima parte cuprinde tabelele: alcoolmetrice, cu doze maxime, cu denumiri populare care nu figurează în titulatura monografiilor şi tabelele cu substanțe înscrise la Separanda şi Venena.

Farmacopeea Română ediția a VIII-a a fost urmată de 3 suplimente.

Ediția a IX-a a Farmacopeei Române a apărut în 1976 și oglindește progresele realizate, în ultimele două decenii premergătoare apariției sale, din țara noastră și pe plan internațional în domeniul sintezei și extracției de noi substanțe medicamentoase, în domeniul preparării și al metodologiilor de control al diferitelor forme farmaceutice. Reprezintă codul oficial al țării noastre privitor la denumirea, prepararea, controlul, păstrarea și prescrierea medicamentelor.

FR IX cuprinde norme ce asigură compoziția, concentrația și calitatea medicamentului, norme obligatorii pentru toți cei ce produc și manipulează medicamente atât în farmacii, cât și în industria de medicamente. Este constituită din trei părți. Cea mai mare parte este ocupată de monografii care reprezintă referiri asupra unor substanțe, a unor produse farmaceutice sau considerații generale asupra unor forme farmaceutice. În partea I intitulată „Generalități" sunt cuprinse indicații privitoare la nomenclatura monografiilor. Aceasta este dată în limba latină, limba română, uneori sunt trecute și sinonimele. La produsele vegetale s-au ales denumirile din flora României. Tot în primul capitol se dau indicații generale asupra unor exprimări convenționale cuprinse în materialul farmacopeei privind prepararea medicamentelor: unitățile de măsură în greutate, date asupra temperaturii de lucru, asupra concentrației în substanța activă, asupra stabilității medicamentelor (termenul și durata de valabilitate) și asupra condiționării (ambalării).

A doua parte a Farmacopeei Române ediția a IX-a prezintă monografiile în ordinea alfabetică. Pentru substanțele active și excipienți sunt prevăzute: formula, sinonime, proprietățile fizice, reacțiile de identificare, condițiile de puritate, determinarea cantitativă și conservarea. La produsele vegetale este dată planta de la care provin, descrierea caracterelor macroscopice și microscopice, identificarea, condițiile de puritate, determinarea cantitativă, conservarea și când este cazul dozele maxime.

Monografiile de considerații generale asupra formelor farmaceutice s-au înmulțit în această ediție; s-au introdus, în concordanță cu farmacopeele moderne: picături pentru nas, picături pentru urechi, emplastrele, capsule, linimentele, soluțiile farmaceutice. La acest tip de monografii este dată denumirea în

840649

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ „GH. ASACHI" IAȘI

limba latină şi limba română, definiţia, indicaţii generale asupra tehnologiei de preparare, proprietăţi, variaţiile conţinutului în greutate faţă de cele prescrise şi indicaţii privind conservarea preparatelor ce aparţin formei farmaceutice respective.

Poate fi considerată „epocă de aur" în evoluţia medicamentului românesc, perioada 1978 – 1989. La primul Simpozion al Medicamentului Românesc se raportează (11) realizarea unui nomenclator larg şi complex care cuprinde 468 specialităţi farmaceutice pentru ca în 1989, la al treilea Simpozion al Medicamentului Românesc să se raporteze (10) că „industria naţională de medicamente realizează peste 850 tipuri de medicamente de bază, prezentate în peste 1200 sortimente, destinate terapiei uzului uman, precum şi peste 200 substanţe farmaceutice active, ce se încadrează în farmacopei de circulaţie internaţională; prin producţia indigenă de medicamente se asigură 98 % din necesarul valoric al Ministerului Sănătăţii".

Între acestea, se disting medicamentele de concepţie originală ca: Gerovital H3, Aslavital, Boicil, Trofopar, Aspatofort şi altele care sunt exportate.

Privind cronologic evoluţia valorică a producţiei de medicamente româneşti, se constată că faţă de 1945 creşte de 37 de ori în 1965, de 280 ori în 1984, iar în 1989 a crescut de 600 ori. De asemenea, volumul exportului de medicamente şi produse farmaceutice a crescut în 1975 cu 80 % faţă de 1971, iar în 1985 se dublează faţă de 1975, iar în 1989 se dublează producţia din 1984. În acest sens, cum calitatea era criteriul primordial, au fost individualizate ateliere de fabricaţie, linii tehnologice şi formaţiuni de lucru cu activitate proprie de export, au fost susţinute îmbunătăţirile tehnologiei de fabricaţie, au fost efectuate modernizări şi reorganizări de fluxuri tehnologice, precum şi asimilări de produse noi, cu indici de calitate superiori şi au fost introduse noi metode de analiză şi control.

După anul 1989, prin curentul de privatizare a! farmaciilor s-a impulsionat creativitatea şi s-a mobilizat spiritul de muncă al farmaciştilor din reţeaua farmaceutică prin reproducerea medicamentelor pe care industria de medicamente era în imposibilitate, uneori, de a le rezolva.

Noile reglementări în problema medicamentelor, elaborate de Organisme ştiinţifice internaţionale, la care ţara noastră a aderat, a impus apariţia în septembrie 1993 a Farmacopeei Române, ediţia X. Această ediţie este structurată, ca şi ediţiile anterioare, într-un singur volum care conţine monografii ale unor plante şi substanţe medicamentoase, monografii generale pentru formele farmaceutice şi pentru metodologia de analiză, monografii ale unor preparate farmaceutice şi capitolele: „Prevederi generale", „Soluţii volumetrice", „Indicatori", „Reactivi", „Standarde naţionale" şi „Tabele".

Progresele terapeutice din perioada celor 17 ani care s-au scurs de la apariţia FR IX au condus la scoaterea unor monografii şi tabele din vechea ediţie şi introducerea unor monografii şi tabele noi. Această farmacopee se diferenţiază de cele anterioare printr-o serie de aspecte noi privind forma de redactare şi conţinutul.

La forma de redactare, FR X, spre deosebire de ediţiile anterioare, se înscrie aplicarea Sistemului Internaţional de Unităţi (SI) şi adaptarea unei nomenclaturi pentru substanţe şi a unei terminologii în conformitate cu regulile elaborate de Uniunea Internaţională de Chimie Pură şi Aplicată (IUPAC) adaptate la limba română de Academia Română, precum şi cu prevederile O. M. S.

Modificările titlului unor preparate farmaceutice s-au efectuat în conformitate cu farmacopeele moderne, pe plan internaţional.

Monografiile nou introduse sunt atribuite produselor farmaceutice realizate în majoritate în ţară sau în străinătate, de mare actualitate terapeutică.

S-au actualizat unele monografii vechi, în conformitate cu prevederile farmacopeelor moderne ale altor ţări sau cercetările recente din literatura de specialitate.

Monografiile substanţelor active, ale produselor vegetale şi ale unor preparate farmaceutice cuprind un paragraf nou introdus faţă de farmacopeele anterioare - „Acţiunea farmacologică şi întrebuinţări".

Evoluţia farmacotehnicii este oglindită în acordarea unei monografii de forme farmaceutice: „Unguente oftalmice" şi de un număr apreciabil de specialităţi farmaceutice. Astfel, sunt introduse

monografii noi: 1 de capsule, 4 de comprimate, 7 de drajeuri, 2 de extracte vegetale, 2 de perfuzii, 11 de soluţii injectabile, 4 de soluţii injectabile radiofarmaceutice, 2 de soluţii, 1 de supozitoare, 2 de tincturi şi 1 de unguente.

Monografiile de specialităţi farmaceutice oficializate sunt precedate de o monografie generală ale cărei specificaţii, dacă nu se prevede altfel, se aplică tuturor preparatelor din cadrul formei farmaceutice respective.

Pentru tehnologia de preparare a medicamentelor se prevede: „trebuie respectate regulile de bună fabricaţie"; se arată calitatea substanţei active, condiţiile de calitate ce trebuie îndeplinite de substanţele auxiliare (excipienţi).

În general, la monografiile oficializate de preparate farmaceutice realizate de industrie, nu sunt înscrise formula şi modul de preparare detaliate; se prezintă în formă definită numai în privinţa substanţelor active. La acestea sunt admise prin legiferarea de către farmacopee unele modificări de către producători la formulare, în privinţa substanţelor auxiliare şi a modului de preparare folosit cu condiţia ca produsul obţinut să corespundă condiţiilor de calitate din monografia respectivă. Când monografia prevede o formulare şi un mod de preparare bine definite, acestea se vor respecta întocmai.

Referitor la folosirea conservanţilor se arată: este admisă folosirea altor conservanţi antimicrobieni potriviţi, faţă de cei din formula de preparare prevăzută.

De asemenea, se dau indicaţii orientative privind condiţionarea: tipuri de recipiente şi condiţiile lor de calitate, condiţiile de păstrare privind temperatura, lumina, umiditatea.

Perioada de valabilitate a produselor industriale, când aceasta nu este menţionată, este de 5 ani, spre deosebire de farmacopeea anterioară care dădea 3 ani.

Condiţiile de păstrare a stupefiantelor şi a substanţelor foarte active au fost reactualizate în conformitate cu „Legea privind regimul stupefiantelor", respectiv cu prevederile altor farmacopei moderne.

Tabelul cu doze terapeutice maxime pentru adulţi a fost completat în FR BK cu dozele terapeutice uzuale.

Controlul calităţii medicamentelor a căpătat noi dimensiuni.

S-au introdus noi condiţii de calitate, noi metodologii de control atât la materiile prime, cât şi la medicamentele finite. Pentru acestea este destinat un capitol lărgit care cuprinde monografii ale determinărilor: organoleptice, fizice, fizico-chimice şi chimice, farmacotehnice, biologice, biochimice şi farmacognostice. Un subcapitol aparte îl constituie controlul preparatelor radiofarmaceutice.

Spre deosebire de farmacopeile anterioare, FR X cuprinde şi următoarele metode noi, generale de analiză sub formă de monografii: controlul eficacităţii conservanţilor antimicrobieni, cromatografia de lichide sub presiune, dezagregarea comprimatelor, dizolvarea, dozarea taninurilor din produse vegetale, spectrofotometrie de absorbţie atomică.

Potrivit Legii privind asigurarea sănătăţii populaţiei, prevederile cu caracter general şi/sau particular ale Farmacopeei Române, ed. X sunt obligatorii pentru toate unităţile care produc, controlează, depozitează şi distribuie medicamente şi se aplică tuturor produselor realizate în ţară.

Alte farmacopei moderne şi notarea lor convenţională

British Pharmacopeia codex – B. P. C.1993
British Pharmacopeia Veterinary – B. V. P.1993
British National Formulary – B. N. F.1993
Deutsches Arzneibuch VII – D. A. B. VII.1968, caiet 7, 1981
Farmacopeea ufficiale de la Republica Italiana ed. VIII– F. J.1972
Farmacopeea Pojska ed. IV – F. Pol. IV.1970
Farmacopeea Portuguesa – F. PortVI.1981
Ostereichisches Arzneibuch ed. IX – F. Port VI.1981
Pharmacopeé Belge VI – Ph. Bel. VI.1980
Pharmacopee Française X – Ph. Fran 9. X.1990
Pharmacopeea Helvetica VII – Ph. Helv. VII.1992
Pharmacopeea Hungaria VI – Ph. Hung. VI.1970
Pharmacopeea Japonica XVI – Ph. Jap. XVI.1985
Farmacopeea de Stat a Rusiei ed. XI – F. Rusia XI.1987 vol. I; vol. II
Pharmacopee Europeene Ed. Belge addendum et corigenda – Ph. Eur.1979
The United States Pharmacopeea XXIII – U. S. P. XXIII 1995
Martindale the Extra Pharmacopoeia ed.30 – Martindale 1994 30 th

Bibliografie

1. Savopol E., *Extracte farmaceutice vegetale,* Ed, Med. Bucureşti, 1977,| 15-23.
2. Stănescu V., *Tehnica farmaceutică,* 1983, Ed. Med. Bucureşti, 13.
3. Pastia Al., *Tehnica farmaceutică,* vol.1.1975, Litografia IMF Iaşi.
4. A. Le Hir, *Abreges Pharmacie galenique,* 6 edition Masson 1992.
5. Karl Thoma, Brigid Merk, Otto Ernst Schubert, *Apotheken rezeptur und defektur.* Deutscher Apotherker Verlag. Stuttgart.1989.
6. Iszak Samuel, *Farmacia de-a lungul secolelor.* Ed. ştiinţifică şi Enciclopedică, Bucureşti, 1979.
7. Cezarina Tuchel, *Revisia de homeopatie.* Centrul de Cercetări „Alexandru Săvulescu", România, 1993, 3, 3 –4.
8. Buri P., Puiseux F., Doelker E., Benoit J. P. *Formes pharmaceutiques nouvelles. Technique et Documentation.* (Lavoisier, Paris, 1985).
9. Cismaru St., *Practica farmaceutic.* Ed. Med. Bucureşti, 1983, 2, 87–95.
10. Elena Dumitrescu, *Al III-lea Simpozion al medicamentului românesc.* Comunicări, Bucureşti, 1989, 13-19.
11. Stroescu V. Comunicări prezentate la primul Simpozion al medicamentului românesc, 1978, ianuarie, 3-7.
12. x x x Farmacopeele Române. Ed. I - (1863) - X (1993).

PARTEA GENERALĂ

Capitolul 1.
DENUMIREA, OBIECTUL ŞI OBIECTIVELE TEHNOLOGIEI FARMACEUTICE

Prepararea medicamentelor implică o tehnică de lucru bine determinată ştiinţific – de aici derivă denumirea specialităţii care teoretizează şi dă reguli practice pentru prepararea medicamentelor: Tehnologie farmaceutică.

În cadrul Şcolii Gremiale de Farmacie de la Iaşi (1855) şi a Şcolii Superioare de Medicină şi Farmacie de la Bucureşti (1865) prepararea medicamentelor era predată în cadrul specialităţii numită „Materia Medica".

În deceniile premergătoare anului 1962 s-a predat la Facultatea de Farmacie din Bucureşti prepararea medicamentelor sub denumirea de „Tehnologia formelor farmaceutice", iar la Cluj sub denumirea de „Farmacie Galenică". După anul 1962 la toate facultăţile de farmacie din ţara noastră se numeşte „Tehnică farmaceutică". Grefat de această disciplină apare în 1972 disciplina de Dermofarmacie la Facultatea de Farmacie din Cluj–Napoca şi cea din Bucureşti, apoi în 1974 la celelalte facultăţi din ţară. Datorită interesului lărgit al preparării medicamentului, în concordanţă cu activitatea şi eficienţa medicamentului, apare o nouă ramificaţie a tehnicii farmaceutice – Biofarmacia şi farmacocinetica.

Pentru satisfacerea necesarului de preparare industrială a medicamentului de către specialişti - farmacişti, din anul 1990 conţinutul tehnicii farmaceutice se scindează în Tehnologia medicamentelor în farmacie şi Tehnologia medicamentelor în industrie. Această scindare a apărut ca o modernizare a

învățământului farmaceutic românesc în corelație cu învățământul farmaceutic internațional și în vederea formării de preparatori, aprofundat specializați în industria medicamentului.

Pe plan internațional mai figurează denumirile de: Farmacotehnică, Farmacie Galenică, Ars pharmaceutica.

Tehnologia medicamentelor este știința care studiază noțiunile teoretice și practice necesare realizării medicamentelor în farmacii și în industria de medicamente cu calități fizico-chimice și biofarmaceutice corespunzătoare.

Obiectul acestei discipline constă în transformarea substanțelor medicamentoase într-un produs cu o formă adecvată locului și modului de administrare la bolnav. Este un proces tehnic de înnobilare a substanței medicamentoase sub formă de medicament.

Evoluția vertiginoasă a sintezei de substanțe medicamentoase după un design bine dirijat, computerizat, dezvoltarea fitoterapiei și a farmacologiei celulare și intracelulare, precum și a farmacogeneticii au impulsionat dezvoltarea tehnologiei medicamentelor. Astfel, astăzi tehnologia medicamentelor este o specialitate care are o bază teoretică și practica proprie, un complex de studii teoretice și practice, cu următoarele obiective:

1. Conceperea și introducerea de medicamente noi în industria farmaceutică indigenă;
2. Formularea farmaceutică a medicamentelor;
3. Elaborarea tehnicii de preparare a medicamentelor magistrale;
4. Optimizarea formulării și a tehnologiei de preparare a medicamentelor cunoscute;
5. Studiul ustensilelor și aparaturii folosite la prepararea medicamentelor;
6. Studiul stabilității și asigurarea conservării medicamentelor;
7. Controlul organoleptic și farmacotehnic al medicamentelor;
8. Condiționarea și ambalarea medicamentelor.

1.1. Conceperea şi introducerea de medicamente noi în industria farmaceutică indigenă

Medicamentele noi realizate în ţara noastră pot fi: medicamente originale, necunoscute de literatură, şi cele cu structuri chimice cunoscute, dar neutilizate în terapeutica indigenă, medicamente cunoscute în literatura internaţională şi reproduse în ţară, medicamente cunoscute şi înregistrate în ţară, prezentate în forme farmaceutice noi şi dozate nou, medicamente cunoscute şi înregistrate în ţară, pentru care se prevăd noi indicatori terapeutici, un nou mod de administrare, asocieri noi de medicamente cunoscute, produse fitoterapeutice, toate acestea de tip alopat. Dar pot fi şi medicamente homeopate, produse cosmetice şi produse dietetice (1).

Cercetările de formulare sunt efectuate de oameni cu experienţă în cercetarea farmacotehnică în colaborare cu laboratoarele de control: fizico-chimic, biologic, microbiologic, farmacologic şi toxicologic.

În procesul formulării şi al elaborării tehnologiei de preparare, dirijorul este calitatea medicamentului care are numeroase aspecte: organoleptice, fizice, fizico-chimice, microbiologice, farmacotehnice şi o reactivitate biologică scontată. Calitatea medicamentului trebuie corelată cu considerentele farmacotehnice: mărimea dozei de unică administrare, forma farmaceutică, excipienţii şi materialele de condiţionare şi factorii care influenţează stabilitatea medicamentului prin păstrare. În acest context, cunoaşterea completă a substanţei active este deosebit de necesară.

Substanţa activă este adusă sub formă de medicament numai după ce a fost supusă studiilor de chimie, farmacologie, toxicologie, biofarmacie. Galenistul trebuie să cunoască proprietăţile fizico-chimice şi comportamentul substanţei în organism, după administrare.

În cadrul proprietăţilor fizico-chimice trebuie cunoscute: caracterele organoleptice, solubilitatea, coeficientul de partaj, mărimea particulei, densitatea ş. a., dar şi stabilitatea şi compatibilitatea faţă de: temperatură, oxigen, lumină şi alte substanţe active cu care eventual se asociază sau cu excipienţii.

Comportamentul substanţei active în organism se referă la:

activitatea terapeutică (doza terapeutică uzuală, maximă, mecanismul de acțiune, efectele secundare), farmacocinetică. în cadrul farmacocineticii interesează: repartiția, biotransformarea şi eliminarea din organism.

Galenistul trebuie să cunoască şi să interpreteze toate datele anterior precizate pentru ca să stabilească calea de administrare, forma farmaceutică.

În cadrul formei farmaceutice se fac o serie de preformulări, variind tipurile de excipienți, tehnologia de preparare, condiționarea şi condițiile de păstrare. Preformulările sunt cercetate sub aspectul stabilității fizico-chimice ale principiului activ, dar şi sub aspect farmacotehnic (2) când se trag unele concluzii pentru a se stabili formula cea mai corespunzătoare.

La aceasta se fac cercetări de farmacologie preclinică ce urmăresc biodisponibilitatea la animale de experiență şi de toxicologie preclinică. Când acestea sunt corespunzătoare se fac aprecieri clinice. În urma acestor cercetări se întocmesc 4 dosare documentare care se înaintează Comisiei Medicamentului împreună cu o cerere de autorizare pentru a fi analizate. În urma analizei se dă „Bun de fabricație" pe baza căruia Ministerul Sănătății eliberează o autorizație de fabricație a produsului farmaceutic respectiv.

Dosarele documentare sunt: farmaceutic, farmacologic preclinic, toxicologic preclinic şi clinic, întocmite conform prevederilor din „Norme privind Documentația necesară pentru înregistrarea medicamentelor de uz uman" (1).

Întocmirea dosarului farmaceutic se adresează specialiştilor din tehnologia farmaceutică, aceasta constituie o preocupare de specific.

Dosarul farmaceutic cuprinde datele: chimice, analitice şi farmaceutice privind compoziția şi proprietățile substanței (substanțelor active) şi a formei farmaceutice prin prezentarea următoarelor aspecte:

– Compoziția produsului chimic cu date calitative şi cantitative complete, care cuprinde următoarele subpuncte: denumirea (D. C. I., chimică din farmacopee etc.) a tuturor ingredientelor (substanțe active, excipienți, coloranți, aromatizanți etc.); cantitățile pentru fiecare component după caz (pentru o doză

unitară: comprimat, drajeu etc., conţinut în substanţa activă faţă de conţinutul total al medicamentului nedivizat la soluţii, aerosoli şi altele);

– Specificaţii relative la fiecare substanţă activă şi excipient (formula chimică, greutatea moleculară, caractere organoleptice, metode de identificare, cercetarea purităţii,determinare cantitativă);

– Specificaţii relative la forma farmaceutică (examen galenic cu precizarea tuturor parametrilor prevăzuţi în farmacopee la monografia generală a formei respective, analiza calitativă şi cantitativă a substanţelor active, cercetarea activităţii chimice, microbiologice şi biologice).

Recipientele de condiţionare vor fi prezentate în formă detaliată: materialele utilizate la obţinerea lor; compoziţia materialelor, specificaţii particulare (prevăzute cu dop picător, culoarea materialului şi altele), precum şi metode de analiză a vaselor utilizate la condiţionarea primară.

Stabilitatea medicamentului propus va fi descrisă prin documentaţie realizată în urma cercetărilor făcute în recipientele în care va avea loc condiţionarea în viitor. Aceasta trebuie să cuprindă metode de analiză folosite pentru determinarea stabilităţii în condiţii de păstrare propuse şi rezultatele obţinute. Dacă se folosesc substanţe antimicrobiene sau conservante trebuie demonstrată oportunitatea acestora şi eficacitatea lor pe durata utilizării produsului.

Cercetările de biodisponibilitate efectuate pentru substanţa şi forma farmaceutică, reprezintă un alt element component al dosarului farmaceutic. De asemenea, interacţiunile substanţei active cu celelalte ingrediente ale medicamentului sau cu diferite alimente, alcool întregesc conţinutul dosarului farmaceutic.

1.2. Formularea farmaceutică a medicamentelor magistrale

Reprezintă formularea definitivă a medicamentelor în vederea preparării la nivelul farmaciei. În farmacie, formularea medicamentelor implică: verificarea dozei maxime la substanţele puternic active şi ajustarea acesteia dacă este cazul, alegerea

excipientului (tipul şi cantitatea) când acesta este prezentat în reţeta magistrală sub formă convenţională; „excipiens q. s. ad" la: pilule, supozitoare, unguente ş. a. şi „soluţie" la soluţiile apoase.

Uneori, alegerea substanţei active este făcută de farmacist; este cazul înlocuirii unei substanţe insolubile cu un derivat solubil, sau în cazul perfuziilor cu electroliţi, când pe baza ionogramei bolnavului, farmacistul stabileşte natura substanţelor active şi cantitatea lor, precum şi cantitatea de vehicul necesară realizării soluţiei perfuzibile pentru corectarea dezechilibrului hidro-electrolitic urmărit.

De asemenea, la formularea magistrală se aleg agenţii de stabilizare fizico-chimici, solubilizanţii, conservanţii antimicrobieni, edulcoranţii, aromatizanţii, necesari realizării unui medicament de calitate. Dar şi la preparatele oficinalizate, FR X, în general, la monografiile respective nu înscrie prevederi referitoare la formulare.

1.3. Elaborarea tehnicii de preparare a medicamentului

Prepararea oricărui medicament se desfăşoară în mai multe etape de lucru. Ordinea etapelor şi conţinutul lor sunt bine determinate şi prevăzute de Farmacopeea Română în vigoare în cadrul monografiilor de consideraţii generale a fiecărei forme farmaceutice. Astfel, FR X (2) dă indicaţia: „la preparare, trebuie respectate regulile de bună fabricaţie". Faţă de aceste indicaţii de bază, se fac, cel mai adesea, modificări impuse de proprietăţile fizico-chimice ale componentelor unui medicament şi de scopul terapeutic urmărit (efect imediat, retard, la ţintă etc.).

Când modul de preparare este dat la specialităţile oficinalizate, el trebuie respectat întocmai, dar, în general, la monografiile individuale ale preparatelor farmaceutice oficinalizate nu sunt înscrise prevederi referitoare la modul de preparare. în acest caz, FR X menţionează: „Sunt admise unele modificări în formula de preparare, în privinţa substanţelor auxiliare sau a modului de preparare folosit, cu condiţia ca produsul obţinut să corespundă prevederilor din monografia respectivă".

Se poate spune că elaborarea unui medicament este un act creator, specific fiecărui medicament.

1.4. Optimizarea formulării şi a tehnologiei de preparare a medicamentului

Formularea şi tehnologia de preparare a medicamentelor sunt impulsionate de apariţia continuă a noi materii prime; substanţe active sau excipienţi. Noii excipienţi din import sau indigeni sunt utilizaţi în intenţia rezolvării unor probleme de tehnică farmaceutică: solubilizarea substanţelor greu solubile, emulsionarea, suspendarea substanţei active în vehicul sau pentru rezolvarea unui mod de acţiune a medicamentului tot mai dirijat, cu viteză mare de absorbţie (adăugarea dimetilsulfoxidului, a uleiurilor volatile la unguente ş. a.) sau cu o viteză gradată în timp (colirele vâscoase, comprimatele retard, pulberi tip lipozomi ş. a.).

În ultimul deceniu asistăm la o optimizare a medicamentului prin prevederile farmacopeelor şi ale literaturii moderne de a introduce conservanţi la tot mai multe forme farmaceutice: soluţii extractive apoase, picături pentru nas, picături pentru urechi, ovule, supozitoare, medicamentele cu antibiotice, precum şi preocuparea de a limita poluarea microbiană. Medicamentul contaminat cu microorganisme comportă risc atât pentru bolnavi, cât şi pentru medicamentul în sine, deoarece se alterează mai rapid. În acest sens, O. M. S. a reglementat această problemă, introducând pentru preparatele nesterilizate prin căldură limitele de încărcare microbiană. Astfel, preparatele de uz local (leziuni ale pielii, nasului, gâtului şi urechilor) neobligator sterile, care după aplicare pot prezenta un risc de contaminare relativ crescut, pot să prezinte o încărcătură microbiană de maximum 100 germeni/g (în fază statică - să nu se multiplice).

Pentru preparatele de uz oral se admite un număr de 10.000 bacterii şi 100 de fungi şi levuri/g. Este obligatoriu să se păstreze şi să se constate, în ambele cazuri, absenţa germenilor patogeni: Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginoasa şi Staphylococcus aureus. (3, 4).

În ce priveşte medicamentele de uz pediatric, încărcătura

microbiană chiar dacă este reprezentată de germeni nepatogeni, poate produce tulburări grave din care motiv exigența la aceste produse merge până la solicitarea de preparate sterile.

Reglementarea exigențelor microbiologice prin controlul purității preparatelor neobligator sterile privind numărul de germeni admiși, în absența florei patogene, pe plan mondial a fost elaborată și întocmită de rapoartele tehnice ale O. M. S. - ului și Federației Internaționale Farmaceutice (F. I. P.) în „Reguli de bună fabricație" (4, 5).

F. R. IX (6) prevedea: „Medicamentele neinjectabile nu trebuie să conțină germeni patogeni. Numărul de germeni patogeni/g produs se stabilește prin Ordinul Ministerului Sănătății". La noi în țară, Ministerul Sănătății, Ministerul Industriei Chimice și Comisia F. R. IX au emis Ordinul 588/1973 care cuprinde o serie de reguli de asepsie și igienă ce trebuie respectate de producătorii de medicamente din industrie (7). Apare apoi în 1980 Ordinul nr.120 care se referă la normele tehnice de preparare a perfuziilor, iar în 1982 în Buletinul nr.6 al Ministerului Sănătății sunt o serie de norme tehnice de combaterea infecțiilor intraspitalicești. Astfel, pentru boxa sterilă în care se prepară medicamentul, numărul de microorganisme din aer este limitat la maximum 200 – 300 /m^3 în timpul lucrului.

F. R. X (2) cuprinde paragraful „contaminare microbiană" în cadrul capitolului „Prevederi generale" unde se dă: „în cazuri speciale, în monografiile individuale de substanțe farmaceutice, produse de origine vegetală sau preparate farmaceutice nesterile se prevede controlul încărcăturii microbiene".

Deoarece exigențele sunt mai mari decât în sălile de naștere sau în cele de chirurgie, rezultă că farmacistul trebuie să lucreze în spiritul unei înalte conștiințe profesionale; trebuie să cunoască importanța contaminării microbiene și consecințele ei.

Asigurarea condițiilor necesare pentru protecția de contaminare a preparatelor farmaceutice în timpul preparării sau conservării lor constituie o cerință obligatorie, descrisă în farmacopei și reglementată prin norme stabilite în cadrul fiecărei țări. Realizarea acestor deziderate este posibilă și dacă se iau următoarele măsuri:

– încărcătura microbiană să fie limitată sau nulă (după caz) la materiile prime;

– igiena spaţiului şi a aparaturii de preparare;
– igiena operatorilor şi a personalului de lucru;
– limitarea microflorei aerului din spaţiul de lucru;
– aplicarea unei tehnologii de preparare adecvată formei farmaceutice respective;
– igienizarea materialelor de condiţionare şi ambalajelor;
– manipularea şi stocarea medicamentelor în condiţii igienice.

1.5. Studiul ustensilelor şi aparaturii folosite la prepararea medicamentelor

În cadrul acestui obiectiv, farmaciştii trebuie să aibă spirit inovator, să introducă aparate şi ustensile care să diminueze efortul fizic sau aparate care să optimizeze calitatea medicamentului.

Aceasta trebuie făcută în pas cu realizările tehnologiei de mecanizare, automatizare şi electronizare.

La nivelul farmaciei este utilizată tot mai mult morişca tip Komet, dar pot fi utilizate dispozitive generatoare de ultrasunete, agitatoare electrice, electromagnetice ş. a.

În condiţiile actuale, de iniţiativă privată, introducerea preparării unor soluţii injectabile şi a unor comprimate, cât este necesar desfacerii unei farmacii, este deosebit de utilă. Ustensilele necesare şi aparatura sunt uşor abordabile, iar condiţiile de lucru pot fi amenajate la nivelul oricărei farmacii.

La prepararea industrială, este utilizată aparatură adecvată volumelor şi cantităţilor mari de produse medicamentoase, specifice diferitelor operaţiuni de: pulverizare, dizolvare, omogenizare, filtrare, comprimare, drajefiere, precum şi dozatoare de înfiolare, injectare în alveole de material plastic pentru supozitoare sau lichide monodoze, de umplerea tuburilor cu unguente etc.

1.6. Studiul stabilității fizico-chimice şi asigurarea conservării medicamentelor

La nivelul farmaciei se manifestă preocuparea permanentă de a urmări stabilitatea materiilor prime şi a medicamentelor industriale sau/şi a celor preparate în laborator.

Din punct de vedere farmaceutic un medicament este considerat stabil în condiții determinate de compoziție şi mod de preparare până când nu prezintă semne organoleptice de alterare, până când cantitatea principiului activ nemodificat nu coboară sub 90 % din valoarea declarată (85 % în unele cazuri) şi până când în această limită de scădere a conținutului de substanță activă produşii de degradare nu sunt toxici. (8, 9).

Conform prevederilor F. R. X prin „perioadă de valabilitate" se înțelege perioada de timp în care un produs medicamentos îşi păstrează toate caracteristicile înscrise în monografia respectivă. Pentru substanțe şi preparate farmaceutice F. R. IX (5) dădea termenul de valabilitate „este de cel puțin 3 ani, dacă nu este indicat altfel, în monografia respectivă, iar pentru preparatele care au un timp de conservare sub 3 ani, se va menționa pe ambalaj termenul de valabilitate".

Față de aceasta, creşte exigența F. R. X şi se prevede: „la medicamentele realizate în industrie, pe eticheta recipientului trebuie să se prevadă perioada de valabilitate (data de fabricație şi data de expirare). Dacă data de expirare nu este prevăzută, se înțelege că medicamentul respectiv are o perioadă de valabilitate de 5 ani. La medicamentele obținute în farmacie, pe eticheta recipientului trebuie să fie data de preparare".

Studiul stabilității medicamentelor presupune studiul interacțiilor ce pot avea loc între componentele medicamentului sau între componente şi materialul de condiționare în anumite condiții ale mediului extern. Pentru asigurarea stabilității fizico-chimice se prevăd în procesul formulării agenți de stabilizare în vederea stopării interacțiilor nedorite ce se pot declanşa la asocierea componentelor.

Conservarea se referă la limitarea poluării microbiologice prin adaos de conservanți potriviți. Alegerea conservantului potrivit este permisă de F. R. X. chiar şi când preparatul oficinalizat prevede

un alt conservant.

Indicațiile de păstrare „la loc uscat" arată că produsul respectiv este susceptibil de a fixa umiditatea din aer și trebuie păstrat în condiții corespunzătoare. Prin expresia „se prepară la nevoie" sau „se prepară în cantități mici" se înțelege că preparatul are un timp de stabilitate redus.

1.7. Controlul organoleptic și farmacotehnic al medicamentelor

Controlul organoleptic se referă la verificarea omogenității, culorii, mirosului și uneori a gustului medicamentului. Calitățile organoleptice sunt urmărite în fiecare din fazele de preparare și în mod inevitabil observația continuă după preparare în timpul menținerii în farmacie și în momentul eliberării la bolnavi. În farmacie se urmăresc organoleptic toate medicamentele depozitate până la eliberare.

Uneori, aprecierea calităților organoleptice constituie criteriu de determinare a valabilității produsului; este cazul apelor aromatice și al siropurilor care sunt corespunzătoare atâta timp cât mirosul, aspectul și gustul sunt corespunzătoare. La controlul organoleptic al fiolelor se îndepărtează cele cu particule de sticlă în suspensie.

La soluțiile perfuzabile se face controlul organoleptic înainte și după sterilizare. Acest tip de control se efectuează la toate preparatele farmaceutice.

Controlul farmacotehnic se referă la unele calități fizice legate de forma farmaceutică, cum ar fi, de exemplu: rezistența mecanică la comprimate și la supozitoare, consistența moale la unguente, variațiile în greutatea produsului față de cele admise de norma internă sau farmacopee ș. a.

F. R. X introduce pentru prima dată, față de celelalte farmacopei indigene, capitolul „Determinări farmacotehnice", care detaliază două metode și tehnicile de lucru pentru testul de dezagregare a comprimatelor farmaceutice și a capsulelor amilacee. De asemenea, este prevăzut testul de dizolvare la formele farmaceutice solide cu administrare orală pentru care se fac descrieri

la două aparate şi la tehnica de lucru. Monografiile individuale de preparate farmaceutice care sunt supuse acestui test fac precizări ale modului de testare şi ale condiţiilor de calitate la care trebuie să corespundă.

1.8. Condiţionarea şi depozitarea medicamentelor

Condiţionarea mai este numită şi ambalare primară. Ambalarea, numită şi condiţionare secundară, are loc în industrie. Cu alte cuvinte, condiţionarea se efectuează în farmacie şi în industrie, iar ambalarea numai în industrie.

Condiţionarea medicamentelor se face în recipiente, cutii, pungi, confecţionate din materiale care să nu cedeze din conţinutul lor şi care să nu interacţioneze cu conţinutul medicamentos şi cu factorii externi de mediu. Dispozitivul de condiţionare trebuie să fie prevăzut cu un sistem de închidere.

Toate ambalajele trebuie să corespundă condiţiilor de calitate prevăzute de normele în vigoare.

F. R. X dă indicaţii precise asupra condiţiilor de condiţionare şi stocare prin folosirea unor expresii convenţionale: „ferit de lumină", „bine închise", „la loc uscat" ş. a. Prin expresia „bine închise" se înţelege că recipientele au dispozitive de închidere adecvate care asigură izolarea de mediul extern evitând pe de o parte posibilitatea de contaminare sau impurificare din mediul extern şi pe de altă parte unele modificări datorate proprietăţilor substanţelor, în condiţiile normale de păstrare şi manipulare (evaporarea dizolvanţilor, pierderea apei de cristalizare, fixarea umidităţii, a bioxidului de carbon, influenţa oxigenului din aer etc.). Prin expresia „ferit de lumină" se înţelege că recipientele din sticlă trebuie să fie de culoare brun închis sau incolore, dar păstrate la întuneric în dulapuri închise. Celelalte ambalaje trebuie să fie din material care să nu permită trecerea luminii.

În timpul depozitării îndelungate, stabilitatea medicamentului este influenţată în mare măsură şi de condiţiile climaterice ale diferitelor zone geografice în care urmează să fie transportate şi utilizate. Pentru o condiţionare şi o depozitare adecvate, în urma unor studii (10, 11, 12), ţările mapamondului au

fost clasificate în patru zone climaterice: cu climă temperată, climă subtropicală, climă caldă şi uscată şi climă caldă şi umedă (tropicală şi ecuatorială), la care s-au stabilit temperatura cinetică medie şi umiditatea relativă. În ţara noastră s-a stabilit (12) o temperatură cinetică medie de 26° C la o umiditate relativă de 60 %, care nu ridică probleme speciale de depozitare cu excepţia zonei litoralului. Climatul de pe litoralul nostru este caracterizat prin intensitatea razelor solare, presiunea atmosferică crescută, mişcarea continuă a aerului şi o ionizare însemnată a atmosferei cu ioni de Cl^-, Br^-, I^-, Mg^{+2}, Ca^{+2} care influenţează negativ medicamentele condiţionate în ambalaje permeabile: pungi de hârtie, material plastic, capsule amilacee ş. a.

Coroborând obiectivele tehnologiei medicamentelor prezentate anterior, rezultă că medicamentul trebuie să îndeplinească o serie de condiţii de calitate sub aspect farmaceutic: omogenitate, stabilitate, disponibilitate biologică optimă, comoditate la administrare şi o bună acceptie de către bolnav. Sub aspect terapeutic medicamentul trebuie să fie eficace în cantitate mică, întreaga cantitate administrată să aibă efect farmacologic, efectele secundare să fie minime şi să aibă receptivitate marcată, la ţintă cu specificitate pentru un organ sau un sistem de organe (plămân, ficat, nodulii limfatici, articulaţii etc.). În ultimii ani tehnologia de preparare a medicamentelor se preocupă de o ţintire celulară sau subcelulară (numită lizozomotropism).

Bibliografie

1. x x x Directive privind autorizarea, înregistrarea şi supravegherea medicamentelor şi a altor produse de uz uman aprobate prin Ordinul Ministerului Sănătăţii nr.949/1991, România
2. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993, 37-38; 1066-1068
3. Natalia Stavri, *Microbiologie farmaceutică,* Curs, Litografia I. M. F. Iaşi, 1986
4. x x x Rapport Commun du Comité de Laboratoires et Services Officiels de Contrôle des Médicaments et la Section de Pharmaciens de l' industrie de la F. I. P., Pharm. Acta Helv.1975, 50, 285-292.
5. x x x *O. M. S. Rapoarte tehnice,* 1969, 414, 1974, 477.
6. x x x *Farmacopeea Română* Ed. IX, Ed. Medicală Bucureşti, 1976,
7. x x x *Ordinul 588/1973,* Ministerul Sănătăţii, Ministerul Industriei Chimice, Inspectoratul General de Stat pentru Controlul Calităţii Produselor în România.
8. Leucuţa Sorin, *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă,* Ed. Medicală Bucureşti, 1989.
9. Grecu I., Elena Curea *Stabilitatea medicamentelor,* Ed. Medicală Bucureşti, 1987, 7-93.
10. Grimm W., Schepky G., Stabilitätsprüfung in der Pharmazie. Theorie und Praxis, Ed. Cantor, Aulendorf, 1980
11. Haynes J. D. *J., Pharm. Sci.,* 1971, 60, 927-929
1-2. Hodges N. A., Walton P. G. *J. Pharm. Sci.,* 1981, 70, 960.

Capitolul 2
NOȚIUNI GENERALE DESPRE REMEDII, SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE, MEDICAMENTE, DROGURI, FORME FARMACEUTICE, SISTEME TERAPEUTICE DE CEDARE CU VITEZA CONTROLATĂ ŞI DE TRANSPORT LA ȚINTĂ

Remedii sunt toate mijloacele capabile de a acționa favorabil asupra unui organism pentru a preveni sau a vindeca o maladie (1 – 4). Remediile se împart în 3 categorii:

– chimice;
– fizice;
– psihice.

Remediile chimice sunt constituite din substanțe medicamentoase naturale sau de sinteză care sunt transformate într-o formă medicamentoasă administrabilă la bolnavi.

Remediile fizice sunt reprezentate de diferiți agenți fizici folosiți în combaterea anumitor stări morbide. Astfel menționăm: căldura, razele solare, razele ultraviolete, ultrascurte, razele X, ultrasunetele, diferite tratamente balneoterapice, precum şi acupunctura şi presopunctura.

Remediile psihice sunt reprezentate de diferite mijloace de influențare a psihicului; designul ambalajului, ținuta dominant-

competentă a farmacistului în relația farmacist-bolnav, indicațiile farmacistului asupra modului de administrare şi a condițiilor de depozitare a medicamentului pe tot timpul administrării, timpul de valabilitate ş. a.

Substanțele medicamentoase sunt numite şi substanțe farmaceutice, ingrediente, componente; reprezintă materiile care servesc la prepararea medicamentelor. Se împart în două categorii:

– substanțe medicamentoase active sau principii active;

– substanțe auxiliare farmaceutice.

Substanțele medicamentoase active sunt substanțele care au acțiune farmacodinamică bine determinată asupra organismelor şi care trebuie să corespundă condițiilor de calitate prevăzută de F. R. X (5), normelor de calitate interne de fabricație sau condițiilor cerute de farmacopeile străine în care figurează. Numărul substanțelor medicamentoase active este astăzi deosebit de mare, în jur de 25.000.

Substanțele auxiliare sunt numite şi substanțe ajutătoare, adjuvante, excipienți, vehicule, pe care Münzel (6) le defineşte ca substanțe naturale, semisintetice sau sintetice, fără acțiune proprie, ce intră în compoziția formelor farmaceutice alături de substanțele medicamentoase active.

Substanțele auxiliare trebuie să nu fie nocive în cantitățile folosite. Să nu depăşească minimum necesar efectului urmărit, să nu înrăutățească biodisponibilitatea şi acțiunea terapeutică a medicamentului şi să nu interfereze în testele şi metodele de identificare sau de determinare cantitativă, folosite pentru principiul activ.

Utilitatea substanțelor auxiliare serveşte mai multor scopuri:

– în primul rând au rolul de a realiza o formă farmaceutică administrabilă bolnavului (adăugate fiind la substanțele medicamentoase lactive). Exemplu: apa este solventul pentru obținerea soluțiilor farmaceutice oftalmice, injectabile, perfuzabile ş. a. ;

– o altă categorie de substanțe ajutătoare au rol foarte important în menținerea stabilității fizico-chimice şi biologice a preparatelor medicamentoase; în acest scop sunt folosiți antioxidanții de tipul: pirosulfiți, cisteina, palmitatul de ascorbil, galatul de etil, ibutilhidroxianisolul, dodecilgalatul, acidul nordihidroguaiaretic;

chelanții de tipul EDTA ş. a. Aici se adaugă şi substanțele auxiliare cu efecte asupra microorganismelor patogene şi nepatogene care pot infecta şi facilita degradarea preparatelor farmaceutice ce cuprind: agenții conservanți, sterilizanți, şi de clarificare biologică. Exemplu: zefirolul, fenoseptul, nipaesterii ş. a. ;

– unele substanțe auxiliare se asociază cu scopul de a îmbunătăți resorbția medicamentelor; pasajul lor transmembranar şi respectiv trecerea în circulația sanguină; fie a o mări în cazul tensidelor sau a o micşora în cazul polimerilor de celuloză (7,8);

– o altă categorie de substanțe ajutătoare au scopul de a corecta culoarea, gustul, sau mirosul neplăcut al unor substanțe medicamentoase atât la preparatele pentru adulți, dar mai ales pentru copii: coloranții, edulcoranții şi aromatizanții.

Clasificarea substanțelor auxiliare este diferită, după diverşi autori: astfel Grecu le împarte după rolul pe care îl îndeplinesc în tehnica de preparare a medicamentului: diluanți, lianți, dezagreganți, solubilizanți, emulsionanți etc.

Stănescu şi Savopol (9) clasifică substanțele auxiliare în funcție de rolul lor tehnologic în: excipienți, agenți ajutători şi corectivi.

Excipienții sunt substanțe auxiliare utilizate în proporții mari la prepararea medicamentelor ce includ: excipienții propriu-zişi şi vehiculele sau solvenții. Excipienții propriu-zişi constituie masa de consistență solidă sau moale a formei farmaceutice în care se repartizează omogen substanțele medicamentoase active. Aceştia se împart după forma farmaceutică, la a cărei obținere participă, în excipienți pentru pulberi, granulate, comprimate, pilule, supozitoare, unguente şi capsule.

Vehicule sunt considerate substanțele lichide: apa, alcoolul, glicerina, uleiurile vegetale grase etc., care constituie majoritatea masei formelor medicamentoase fluide în care se dizolvă, se dispersează sau se extrag substanțele medicamentoase. Solvenții constituie masa formelor farmaceutice lichide în care substanțele medicamentoase se află dispersate molecular sau eterogen.

Agenții ajutători în clasificarea lui Stănescu îi găsim şi în precizarea făcută de Lavergue şi Dumontel (10) care arată că: „pentru medicamente sunt considerați aditivi farmaceutici

substanțele cu acțiune antioxidantă, conservantă (bactericizi, bacteriostatici, fungicizi). Aditivii se folosesc în cantități ce nu depășesc câteva procente, iar absența lor nu compromite proprietățile fundamentale ale medicamentului (acțiunea terapeutică). "

Numărul substanțelor auxiliare farmaceutice a crescut mult în ultimele două decenii, este peste 6000 şi unele sunt oficializate în farmacopeile moderne.

Farmacopeea Britanică (1972) (11) cuprinde 130 substanțe auxiliare şi le numeşte „substanțe adăugate". După această farmacopee, utilizarea coloranților şi aromatizanților nu este permisă decât în cazul când există o indicație specială. Acelaşi număr de substanțe auxiliare este inclus în Farmacopeea Elvețiană, 1978 (12), care dă şi concentrațiile utile de antioxidanți şi conservanți antimicrobieni. Farmacopeea japoneză (13) include peste 100 substanțe auxiliare, întocmai ca şi Codexul francez (14). Farmacopeea Română ed. a IX-a (15) include 25 monografii cu substanțe auxiliare.

Farmacopeea Română ed. a X-a (5) înscrie 41 substanțe auxiliare, iar la capitolul „Prevederi generale" în paragraful „Preparate farmaceutice" se dă: „Substanțele auxiliare (excipienții) trebuie să fie astfel alese încât să nu prezinte interacțiuni nedorite, între ele sau cu substanța activă, să fie lipsite de efect toxic sau/şi farmacologic, să nu influențeze defavorabil caracteristicile biofarmaceutice şi efectul terapeutic al preparatului şi, pe cât posibil, să nu interfereze dozarea sau alte determinări prevăzute. "

Precizările şi prudența, prevăzute de farmacopeea noastră în vigoare sunt în consens cu literatura modernă care citează interacțiuni frecvente şi numeroase între substanțele active şi substanțele auxiliare, de tipul combinațiilor complexe, de includere în micela tensidică, de fiziosorbție, formare de precipitate, modificarea vâscozității, pH-ului, activarea sau inactivarea efectului farmacodinamic, modificarea biodisponibilității ş. a.

Czetsch - Lindenwald a atras cel dintâi atenția asupra unei mai bune cunoaşteri, iar Fiedler (16) a publicat o monografie sub formă de carte care atrage atenția, asupra substanțelor auxiliare folosite în practica farmaceutică, dar şi în cea cosmetică, ei trebuie să fie folosiți cu discernământ (standardizați). În aceeaşi idee,

farmacopeea franceză (14), nu face deosebire între substanțele active și cele auxiliare. Farmacopeea Italiană | (17) menționează că la aceste substanțe „rezultatele toxicității cronice, efectuată pe trei specii de animale, trebuie aprobate de Ministerul Sănătății".

*

* *

Cunoașterea caracterelor structural-moleculare, a proprietăților fizico-chimice ale tuturor substanțelor care intră în compoziția unui medicament este de foarte mare importanță pentru farmacist, deoarece acestea dirijează prepararea corectă a medicamentelor, acțiunea și conservarea sa, previne incompatibilitățile farmaceutice. Acestea din urmă mai sunt numite și interacțiuni fizico-chimice nedorite sau probleme farmacotehnice ce pot fi prevăzute și trebuie să fie rezolvate: insolubilitatea, salefierea, oxidarea, modificarea pH-ului ș. a. Totodată trebuie stăpânite cunoștințele biofarmaceutice și farmacocinetice ale substanțelor active (absorbția, distribuția, modificările metabolice în organism și mecanismele de eliminare) când pot fi prevenite unele incompatibilități terapeutice (farmacodinamice) care survin între substanțele medicamentoase active administrate simultan.

Medicamentul definit de O. M. S. este „o substanță sau o asociere de substanțe care modifică un proces fiziologic sau patologic în beneficiul celui care-l folosește".

Conform Ordinului M. S. din România nr.949/1991 (18): „Medicamentul de uz uman este orice substanță, amestec de substanțe sau produse de origine vegetală sau animală utilizate în vederea modificării sau studierii unui sistem fiziologic sau unei stări patologice în scopul vindecării sau diagnosticării, precum și a prevenirii suferințelor organismului și în interesul subiectului căruia îi este administrat". Este un produs social rezultat al unui proces tehnologic complex pe baze strict științifice în care substanțele medicamentoase sunt transformate în forme farmaceutice administrabile într-un anumit mod la bolnavi, capabile de a produce un efect terapeutic.

Din punct de vedere social, medicamentul poate fi considerat

un element indispensabil vieţii omului, o parte integrantă a condiţiei umane, fiind un factor major în îngrijirea medicală.

Denumirea de „drog" este o formă peiorativă a cuvântului „medicament", deoarece foarte multe medicamente admise în circulaţia terapeutică pot duce la obişnuinţă.

Conform definiţiei O. M. S. (1957) prin „drog" s-a consfinţit în legislaţia circulaţiei stupefiantelor denumirea dată unui număr limitat de produse, cum simt: barbituricele, derivaţii de opiu, haşişul, eterul, amfetaminele ş. a.

În mod curent în ţara noastră, denumirea de „drog" este atribuită în mod convenţional materiilor prime farmaceutice de origine vegetală, de exemplu: frunzele de digitală, rădăcina de ipeca, florile de tei etc., care sunt supuse unei prelucrări pentru a deveni medicament.

Forma farmaceutică reprezintă forma sub care substanţele medicamentoase active şi excipienţii sunt prelucrate pentru administrarea adecvată pe o anumită cale, într-un anumit mod. Exemple: comprimate, supozitoare, unguente farmaceutice, picături pentru ochi ş. a.

Fiecare formă farmaceutică implică: formulare, tehnologie de preparare, condiţionare, controlul calităţii şi un mod de administrare specifice; de aceea clasificarea cea mai generală a medicamentelor în toate tratatele de tehnologie farmaceutică interne şi externe este făcută după forma farmaceutică.

Sub aspect biofarmaceutic, forma farmaceutică reprezintă un sistem cu anumite caracteristici de cedare a substanţelor medicamentoase şi aproape orice modificare adusă acestui sistem poate modifica viteza de cedare şi cantitatea de substanţă eliberată la locul dorit, în organismul uman (15).

Formularea medicamentelor urmăreşte îmbinarea caracteristicilor fizico-chimice convenabile ale substanţelor medicamentoase, excipienţilor şi procesului tehnologic, la realizarea unei forme farmaceutice, spre a permite cedarea totală a substanţelor active, cu o viteză controlată, predeterminată. Pe această bază este posibil ca, în funcţie de calea de administrare, regimul de administrare a dozelor, caracteristicile farmaceutice ale substanţelor medicamentoase, precum şi de o influenţare posibilă a unor procese

fiziologice şi biochimice, să se realizeze în compartimentul receptorilor biologici concentraţia optimă, pe durata necesară obţinerii efectului terapeutic (20 – 22).

Noul concept al formei farmaceutice este sistemul terapeutic introdus de Zaffaroni (23).

2.1. Sisteme farmaceutice de cedare cu viteză controlată

Formele farmaceutice obişnuite care se utilizează în practica medicală (soluţii, comprimate, supozitoare etc.) conţin doze terapeutice ale substanţelor medicamentoase. După administrarea de doze repetate, conform unor regimuri de dozare alcătuite pe principii farmacocinetice, se pot realiza în sânge concentraţii medicamentoase în domeniul terapeutic, cu o mare probabilitate de a fi eficiente şi sigure. Nivelul acestora este fluctuant, sunt numeroşi factori care pot modifica valoarea lor, ceea ce determină, uneori, apariţia unor fenomene adverse medicamentoase. Pentru a menţine concentraţia substanţei medicamentoase în plasmă la o valoare constantă, timp îndelungat, este necesar ca aceasta să fie cedată şi să pătrundă în organism cu o viteză constantă. O astfel de terapie se întâlneşte în cazul sistemelor farmaceutice de cedare cu viteză controlată.

Sistemele farmaceutice numite şi sisteme terapeutice sunt mecanisme portabile care conţin una sau mai multe substanţe medicamentoase incluse într-o formă de administrare capabile să le cedeze în mod controlat, cu o viteză prestabilită, pe un anumit interval de utilizare. Reprezintă o formă farmaceutică nouă cu o formulare şi o condiţionare optimizate, cu administrare controlată care permit satisfacerea necesităţilor terapeutice, dirijate în timp.

Sistemul terapeutic este constituit dintr-un dispozitiv care conţine substanţe medicamentoase pe care le cedează continuu şi fracţionat cu o viteză prestabilită pe un interval de timp, la un loc de administrare stabilit (epiderm, ochi, intravaginal etc.). Este instrument terapeutic de precizie care dă o siguranţă sporită terapiei prin următoarele avantaje:

– substanţa medicamentoasă este cedată şi resorbită integral,

aceasta conduce la reducerea cantității de substanță medicamentoasă ce se administrează unui bolnav, față de formele farmaceutice clasice;

– doza efectivă (DL 50) fiind redusă, se micșorează efectele nedorite și se mărește latitudinea terapeutică;

– administrarea substanței medicamentoase se face în mod continuu și reprogramabil în sensul măririi sau micșorării vitezei de cedare în timpul administrării;

– se pot obține sisteme terapeutice corespunzătoare diferitelor forme farmaceutice clasice: pentru administrare percutantă, intravaginală, oftalmică, perfuzabilă și altele.

Structura unui sistem terapeutic constă din patru componente:

1. una sau mai multe substanțe medicamentoase;
2. unitatea de cedare a substanței medicamentoase;
3. platforma sau recipientul purtător;
4. programul terapeutic.

Unitatea de cedare este localizată în recipientul purtător, fiind răspunzătoare pentru eliberarea substanței medicamentoase, corespunzător programului stabilit. Unitatea de cedare este constituită dintr-o membrană prevăzută cu pori, standardizată, prin care cu ajutorul unei surse de energie se transferă substanțele medicamentoase spre organism, funcționează ca o pompă de transfer. Transferul este uneori dirijat de anumiți senzori care dozează eliberarea substanței active dependent de concentrația sanguină a substanței active.

Sistemele terapeutice prezintă marele avantaj al unei administrări care asigură o concentrație sanguină cu atingerea fazei de „steady state" (concentrația optimă terapeutică) pentru un timp îndelungat, uneori un an sau câțiva ani.

De exemplu, un colir tip sistem terapeutic prin administrare o dată pe săptămână evită aplicările zilnice de 2 – 4 ori pe zi.

„Progestasert" este sistemul terapeutic cu progesterona care eliberează progesterona intrauterin timp de 1 sau 3 ani (dependent de concentrație), acționând ca antihemoragic sau contraceptiv, fără să impieteze ovulația.

Unele sisteme terapeutice prezintă dezavantajul reacției de

corp străin.

Sistemele terapeutice cu nitroglicerină Transderm-Nitro, sau cele cu clonidină: Catapress–TTS, combină principiul administrării percutane a substanțelor medicamentoase în scopul absorbției sistemice şi al evitării pasajului hepatic ce are loc la administrare orală cu principiul cedării cu viteză controlată. Se obțin astfel nivele medicamentoase plasmatice prelungite (1 – 2 zile) când se previn crizele de angină pectorală şi, respectiv, se obține o acțiune hipotensoare dirijată.

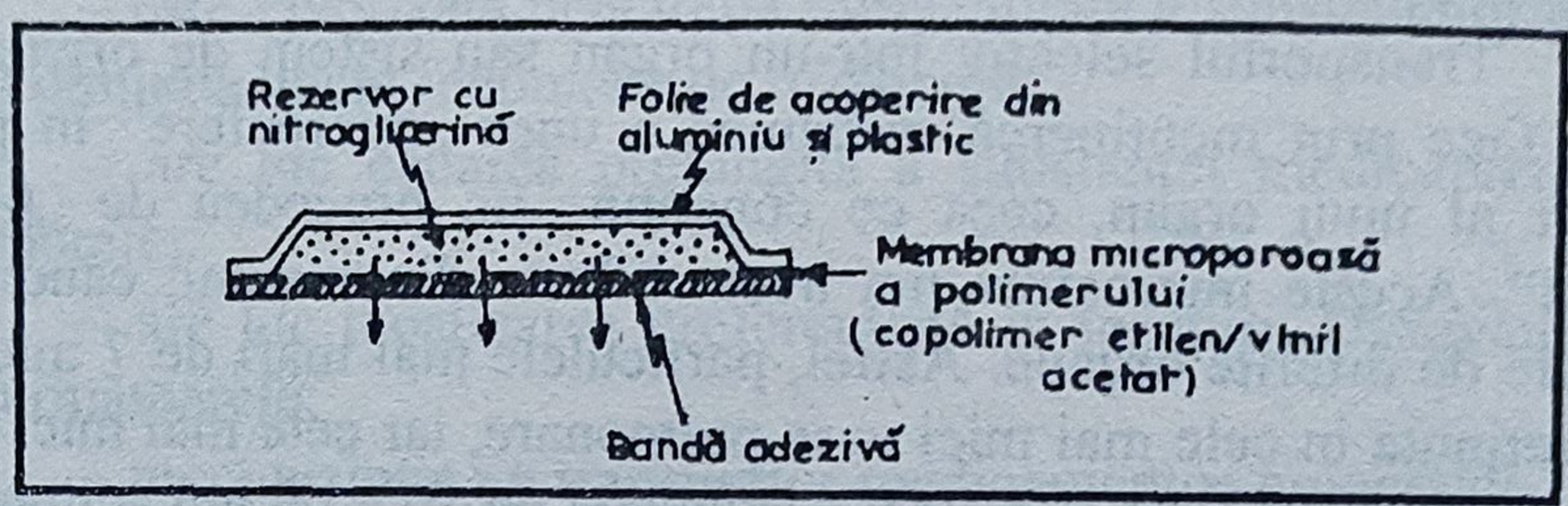


Fig.2.1. Schema sistemului de cedare controlată a nitroglicerinei prin absorbție percutană

2.2. Sisteme farmaceutice de transport la țintă a substanței medicamentoase

Terapeutica solicită astfel de medicamente mai ales în terapia cancerului, când este necesar ca citostaticul, care de obicei este foarte nociv pentru țesuturile sănătoase, să țintească strict țesutul tumoral.

Un alt exemplu care ilustrează necesitatea unei terapii țintite nu numai de organ, ci şi de celulă, îl reprezintă unele boli genetice care se manifestă prin deficiențe enzimatice. Aceste deficiențe sunt adesea intracelulare şi posibil intralizozomale. Acest concept al transportului intracelular specific a fost emis de Paul Erlich în 1906 prin prognozarea „molecule cu o activitate pentru anumite țesuturi pot fi folosite ca transportori ai agenților citostatici" 1(24).

Terapia la țintă cu anticorpi monoclonali folosiți ca transportori este una din direcțiile cele mai promițătoare în această problemă.

Realizarea acestora, în prezent, se pare că are 2 direcții de acțiune: una se referă la sinteza de noi molecule biologice active care sunt înzestrate cu mare eficiență și cu selectivitate pentru un anumit receptor biologic al organismului.

Cea de a doua se referă la utilizarea unor *sisteme de transport activ* al moleculelor substanței medicamentoase la locul țintă (specific din organism) (25).

Sistemul de transport trebuie să facă discriminare între celulele normale și cele „țintite". Astfel de „transportori oncologici" s-au găsit „in vitro", dar fără reproductibilitate „in vivo".

Transportul selectiv într-un organ sau sistem de organe se poate face prin menținerea mecanică a unor „microsfere" în patul capilar al unui organ, ceea ce constituie un procedeu de „țintire pasivă". Aceste microsfere pot avea diferite dimensiuni, când sunt reținute de diferite organe. Astfel, particulele mai mari de 7 microni sunt reținute în cele mai mici vase pulmonare, iar cele mai mici de 7 microni ajung în ficat și splină; particulele de 50 – 60 nm acționează în endoteliul capilarelor pancreasului, intestinului, rinichiului, iar în cazul măduvei osoase ele au mărimea de 100 – 200 nm. Astfel, prin modificarea mărimii microsferelor și/sau a căii de administrare este posibilă manipularea transportului la țintă.

Administrarea sistemelor de transport la țintă se poate face pe diferite căi de administrare: intravenos, intramuscular, subcutan, peroral ș. a.

Cel de-al 2-lea mod de transport la țintă este prin cedarea selectivă intracelulară a substanței medicamentoase. Se folosesc particule de dimensiuni mici care să fie captate pe sistemul reticulo-endotelial. Studii numeroase s-au făcut în acest sens utilizând lipozomii. Lipozomii sunt particule microscopice care au una sau mai multe membrane alcătuite din straturi duble lipidice (fosfolipide). Ei pot transporta substanțe medicamentoase hidrosolubile în compartimentele apoase și substanțe medicamentoase liposolubile în lipide, în straturile dublu lipidice.

Prin realizarea galenică a lipozomilor s-au constatat următoarele avantaje:

– se diminuează eliminarea prin excreție renală sau prin biodegradare a substanțelor active;

– se modifică distribuția substanței medicamentoase;

– are loc îmbunătățirea eficienței terapeutice a unor substanțe medicamentoase cu indice terapeutic mic şi cu toxicitate ridicată;

– se distrug unii agenți patogeni intracelulari;

– se activează macrofagele;

– se capturează preferențial de către celulele Sistemului reticulo-endotelial;

– poate fi mascată acțiunea antigenică;

– lipozomii sunt biodegradabili, netoxici;

– este favorizată penetrația intracelulară a substanțelor active şi pot diminua unele fenomene de rezistență;

– are loc cedarea prelungită a substanței medicamentoase încorporate;

– are loc localizarea preferențială în țesuturi. Dezavantajele sunt următoarele:

– nu constituie un transportor medicamentos universal;

– au un tropism accentuat pentru ficat şi splină;

– prepararea industrială şi stabilizarea sunt dificile.

Aplicarea lipozomilor în transportul agenților citostatici specifici în celulele tumorale n-au dat rezultate, însă astăzi se intensifică cercetarea în terapia unor infecții. Acest procedeu permite tratarea unor boli parazitare, micotice şi bacteriene: leismaniaza, lepra, tuberculoza, leptospiroza, neoplasmul sistemului fagocitar.

Încorporarea de substanțe medicamentoase sau de enzime în eritrocite transformate în microcapsule prin învelirea cu polimeri semipermeabili sau folosirea de microcapsule sau celule artificiale, precum şi prin utilizarea de fibroblaste şi leucocite în terapia de înlocuire a unor deficite enzimatice, sunt alte modalități de folosire a unor transportori celulari atât ca terapie de distribuție, cât şi ca sistem de cedare a unor substanțe medicamentoase, sau chiar de transport la țintă a unor molecule încorporate (26, 27, 28).

Bibliografie

1. Ciocănelea V., Ban I., Rub Saidac Aurelia, *Tehnică farmaceutică,*. Ed. did. şi ped., Bucureşti, 1974.
2. Popescu C., Brăileanu Cl., *Îndreptar farmaceutic,*. Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.
3. Stănescu V., *Tehnica farmaceutică,*. Ed. Medicală, Bucureşti, 1983.
4. Diug E., Trigubenco I., *Tehnologia medicamentelor în farmacie,* Chişinău, Universitas 1992, 6 –9.
5. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
6. Münzel K., *J. Pharm. Mond.,* 1967, 2, 255.
7. Münzel K., *Őestereich. Apoth, Zig.,* 1968, 3, 32.
8. Münzel K., *J. Pharm, Mond.,* 1967, 2, 255.
9. Stănescu V., Savopol E. *Substanţe auxiliare farmaceutice,* Ed. Medicală Bucureşti, 1969.
10. Lavergne L., Dumontel J., Labo-Pharma Probl. Tech., 1978, 273, 118.
11. x x x *British Pharmaceutical Codex.* The Pharm. Press London, 1972, 1993.
12. *xxx Pharmacopeea Helvetica,* Ed. Vl., 1970, Ed. VII, 1992.
13. x x x Pharmacopeea Japonica, Ed. XI, 1980.
14. x x x Pharmacopée Française, Ed. X.1985.
15. x x x *Farmacopeea Română.* Ed. IX, Ed. Medicală, Bucureşti, 1976.
16. Fielder H. Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Ed. Cantor Aulendorf, 1981.
17. x x x Farmacopeea Ufficiale de la Republica Italiana, 1972.
18. x x x Ordinul Ministerului Sănătăţii din România nr.949/1991.
19. Leucuţa S., *Practica farmaceutică,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1979, 35-43.
20. Simiti I., Schwartz I. *Structură chimică, activitate biologică,* Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1974.
21. Shotton E., Ridgway K., *Physical Pharmaceutics,* Clerendon Press, Oxford, 1974.
22. Notari E., *J. Pharm. Sci.,* 1973, 6, 865.
23. Leucuţa S., *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă,* Ed. Medicală Bucureşti, 1989, 240 – 249.
24. Ehrlich P., *Coolected stud. Immunity,* vol.2, Wiley New York, 1906, 442 (citat de 23).
25. Leucuţa S., Sisteme farmaceutice de cedare cu viteză controlată şi de transport la ţintă, Ed. Medicală, Bucureşti, 1987.
26. Kabasakalian P., Katz M., Rosenkrantz B., *J. Pharm. Sci.,* 1970, 58, 595.
27. Markiewicz A., Semenowicz K. *Int. J. Clin. Pharmacol,* 1979, 17, 409.
28. Wilkinson G. R., Brauch R. A. *Pharmacokinetic basis for drug treatment,* L. Z. Benet. editor, Raven Press, New York, 1984, 49.

Capitolul 3
CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR

În general, medicamentele se clasifică după criterii variate în diferite categorii:

1. După modul de formulare se clasifică în 3 categorii:

– medicamente oficinale;
– medicamente magistrale;
– medicamente industriale.

Medicamentele oficinale sunt cele înscrise în farmacopee, având o formulare şi o compoziţie bine definite, un anumit mod de preparare şi anumite condiţii de calitate prevăzute de farmacopee. În general acestea trebuie să se găsească gata preparate în farmacie, cu unele excepţii care se referă la medicamentele cu o durată limitată de conservare. Sunt oficializate în farmacopee cu scopul de a se uniformiza modul de preparare şi condiţiile la care trebuie să corespundă (1).

Medicamente magistrale sunt acelea care se execută în farmacie la cerere pe bază de prescripţie medicală. Acestea au o durată de conservare relativ scurtă, se prepară în cantităţi mici şi sunt destinate utilizării imediate. Ele sunt realizate numai de cadre specializate care respectă normele generale de preparare a formei farmaceutice respective.

Acest tip de medicamente este de neînlocuit, din două motive: necesitatea unei terapii individualizate, monitorizate şi stabilitatea redusă a numeroaselor preparate cu precădere cele lichide.

Medicamentele industriale, întâlnite cu denumirea de medicamente tipizate sau specialităţi farmaceutice, sunt cele care se prepară în industrie cu o formulă precisă, cu acţiune bine stabilită şi o durată de conservare, în general, mai mare, de 5 – 10 ani. La substanţele de protecţie radioactivă şi cele administrate după cutremure, termenul este de 10 ani.

Aceste medicamente ajung în circulaţie numai după ce au fost stabilite judicios formulele şi metodologia de preparare şi control, a fost verificată acţiunea lor terapeutică, toleranţa locală şi generală şi s-au efectuat cercetările biofarmaceutice. Acestea au primit aviz favorabil în urma unei verificări din partea Comisiei Medicamentului de pe lângă I. C. S. M. C. F. Aceste medicamente au un nume depus (nume comercial) sau D. C. I.

Medicamentele industriale trebuie să corespundă prevederilor FR X (2).

Lista specialităţilor produse de industria românească şi a specialităţilor importate figurează într-un nomenclator de medicamente întocmit de Ministerul Sănătăţii, care se reînnoieşte anual (3).

2. După compoziţie sunt medicamente:

– simple;

– compuse.

Medicamentele simple sunt alcătuite dintr-o substanţă sau drog medicamentos (comprimate de urotropină, comprimatele de foi de digitala ş. a.).

Medicamentele compuse sunt alcătuite dintr-un amestec din două sau mai multe substanţe medicamentoase. De exemplu, soluţia de clorură de amoniu anisată conţine: clorură de amoniu, ulei eteric de anis, alcool şi apă.

3. După toxicitate, sunt medicamente:

– toxice sau foarte puternic active;

– puternic active, eroice;

– anodine sau obişnuite.

Medicamentele şi substanţele toxice se păstrează la dulapul „Venena" şi sunt cu acţiune farmacodinamică foarte energică; luate

în cantități care depășesc dozele maxime, pot provoca fenomene toxice în organism, iar în doze exagerate chiar moartea, motiv pentru care au fost numite „otrăvuri puternice". Dulapul „Venena" este prevăzut cu uși duble, una din uși are oglindă, sub cheie și trebuie să poarte eticheta cu inscripție albă pe fond negru. Pe etichetă în afară de denumire se mai înscriu și dozele maxime. În același dulap se mai păstrează alături de fiecare borcan sau flacon, dacă este cazul, și soluțiile sau pulberile titrate, precum și instrumentele de cântărit și măsurat. Prescrierea, prepararea și eliberarea acestor substanțe sau medicamente toxice se face ținând seama de dozele maxime și în conformitate cu legile și dispozițiile în vigoare, conform Decretului nr.466/1979(4).

Dintre medicamentele toxice tip „Venena" – se desprind ca o categorie specială *stupefiantele;* acestea se caracterizează prin aceea că, după o întrebuințare repetată, dau obișnuință, duc la toxicomanie. Toxicomania este o stare de intoxicație periodică sau cronică produsă în urma repetatelor administrări ale unor medicamente care produc obișnuința. La noi în țară a fost emisă Legea nr.73/1969 privind regimul produselor și al substanțelor stupefiante, precum și Instrucțiunile M. S. nr.103/1970.

Pe plan internațional, în 1961 prin O. M. S. s-a adoptat o convenție unică a stupefiantelor la care a aderat și țara noastră. (4).

Unitățile farmaceutice nu eliberează aceste substanțe ca atare, ci numai pe bază de rețetă numerotată și vizată cu timbru sec. Valabilitatea acestor prescripții este de 7 zile de la data emiterii lor. Preparatele magistrale neridicate în termen de 5 zile nu se mai eliberează și se distrug.

Cantitatea maximă de substanțe stupefiante nu trebuie să depășească doza pentru 3 zile, cu excepția cazurilor de: neoplasm incurabil, arterită avansată, cardiopatie cu dispnee necalmată prin alte mijloace. În aceste cazuri se pot elibera stupefiante pentru 10 – 15 zile, dar cu rețetă și certificat medical vizat de medicul director ai spitalului, pe baza căreia Direcția sanitară județeană va elibera o autorizație în 4 exemplare care este valabilă 3 luni de la data eliberării. Pentru ridicarea produsului, bolnavul se prezintă cu originalul autorizației, prescripția medicală cu timbru sec și buletinul de identitate.

Reţetele cu stupefiante nu se înapoiază bolnavului, ci se păstrează pentru justificarea evidenţei la farmacie. După executare, reţetele se transcriu într-un registru special „caietul pentru evidenţa mişcării substanţelor şi produselor stupefiante".

Eliberarea produselor la bolnavii spitalizaţi se face pe baza înscrierii în condicile de prescripţii medicale sau în condicile de aparat, destinate exclusiv acestui scop. Cantitatea se va scrie în cifre şi litere, întocmai ca şi la reţetele din tratamentul ambulatoriu. Prescrierea produselor şi a substanţelor stupefiante pentru bolnavii spitalizaţi se va face pentru 24 ore şi în cazuri speciale pentru 48 ore. Dacă pentru bolnavii care au fost spitalizaţi este necesară, la ieşirea din spital, prelungirea tratamentului cu stupefiante, farmacia spitalului va putea elibera prin condica de prescripţii medicale o cantitate de stupefiante, necesară pentru 3 zile.

Preparatele magistrale sau specialităţile farmaceutice stupefiante nefolosite de bolnav din diferite motive se returnează farmaciei de unde au fost luate. Acestea sunt distruse sub proces verbal.

Pentru uz veterinar, prescripţiile medicale vor purta de asemenea timbru sec şi eliberarea se va face în limita dozelor maxime pentru 3 zile.

Lista produselor şi substanţelor stupefiante a căror manipulare este reglementată de Legea nr.73/1969 cuprinde 105 produse şi substanţe stupefiante. FR X (2) înscrie în tabelul „Venena" 14 substanţe care creează dependenţă şi le diferenţiază de celelalte printr-un asterisc.

Sunt produse care se pot prescrie şi elibera pe reţete obişnuite care nu se reţin de farmacie: pulberea de ipeca şi opiu până la 3 g, siropul de opiu până la 25 g, siropul de opiu diluat până la 50 g. Sunt produse cu stupefiante care se pot elibera la cerere, fără prescripţie medicală: tinctura anticholerina, numită şi tinctura Davila, în cantitate până la 10 g, cu condiţia de a se trece în registrul de reţete al farmaciei. De asemenea, se pot elibera ceaiurile medicinale în compoziţia cărora intră „capita papaveris" (capete de mac).

Medicamente foarte active. Mai sunt numite „eroice" sau tip „Separanda", deşi nu au toxicitatea celor din prima categorie, pot da accidente grave dacă se depăşeşte doza maximă. Recipientele cu

substanţe foarte active se păstrează la dulapul „Separanda”, se etichetează cu inscripţie roşie pe fond alb.

FR X (2) prevede în tabelul „Separanda” 123 substanţe şi produse farmaceutice la care se adaugă şi „preparatele farmaceutice în compoziţia cărora intră substanţele farmaceutice şi produsele înscrise în tabel”.

Substanţele medicamentoase anodine sau obişnuite, mai puţin active, pot fi administrate în cantităţi mari de ordinul gramelor, fără tulburări grave în organism.

Substanţele şi medicamentele anodine se etichetează cu litere negre pe fond alb şi se păstrează în recipiente corespunzătoare pe rafturi obişnuite sau sisteme „vertuşti”.

Farmacopeea Ungară (6) indică înainte de denumirea substanţei semne distinctive: o cruce plină (+) pentru medicamentele de la „Separanda”, două cruci pline (+ +) pentru medicamentele de la „Venena”, o cruce goală (pentru calmante şi somnifere) şi două cruci goale pentru stupefiante.

4. După natura excipientului, medicamentele pot fi: soluţii apoase, glicerinate, alcoolice, uleioase, siropuri etc.

5. După starea fizică pot fi: medicamente lichide (poţiuni, siropuri ş. a.), medicamente solide (pulberi, comprimate ş. a.) şi medicamente moi (unguente, extracte ş. a.) (7).

6. După gradul de dispersie. Reprezintă criteriul principal ce stă la baza studiului tehnologiei preparării formelor farmaceutice.

Medicamentele se clasifică în:

– medicamente omogne;

– medicamente eterogene.

Medicamentele omogene sunt disperse moleculare sau ultramicromoleculare în care faza dispersată şi mediul de dispersie, adică dispersantă, au o afinitate reciprocă (miscibilitate, solvatare); la formarea acestor sisteme, moleculele dispersate se întrepătrund cu cele al dispersantului, formând o singură fază cu mai multe specii de molecule. Particulele sunt mai mici de 1 nm (sub 10^{-7} cm). Aceste sisteme mai sunt numite şi homeodisperse, sau monodisperse, iar în

cazul soluţiilor, acestea sunt numite soluţii reale, adevărate, totale.

Medicamentele din această categorie difuzează rapid în organism, se resorb uşor, dializează, trec prin filtre, prin ultrafiltre şi au cea mai bună biodisponibilitate.

Medicamentele eterogene sunt sisteme disperse cu două sau mai multe faze în interiorul lor, care se formează datorită neafinităţii reciproce a fazelor componente şi, respectiv, diferenţei dintre mărimea particulelor fazei dispersate şi a fazei de dispersie.

După natura sistemului dispers, se clasifică formele farmaceutice în tabelul 1.

Tabelul 3.1. Clasificarea formelor farmaceutice după gradul de dispersie

Sistemul dispers	Forme farmaceutice
Sistem omogen Soluţii moleculare cu mărimea particulei de 1 – 10 Å	Medicamente omogene -Poţiuni, ape aromatice, siropuri, limonade, soluţii injectabile, perfuzii, unguente şi supozitoare tip soluţie, soluţii pentru: nas, ochi, urechi, aplicaţii dermice, intravaginale ş. a.
Sisteme eterogene – ultramicroeterogene cu mărimea particulei dispersate de 1 - 100 milimicroni (nm). microeterogene cu mărimea particulei dispersate între 100 nm şi 10 microni – macroeterogene cu mărimea particulei de peste 10 microni.	Medicamente eterogene -Soluţiile extractive vegetale (macerate, infuzii, decocturi), mucilagiile farmaceutice. -Emulsiile şi suspensiile farmaceutice. Unguente, supozitoare, pulberi foarte fine. Pulberi farmaceutice, granule, granulate, comprimate ş. a.

7. După operaţia farmaceutică

După operaţia farmaceutică utilizată la preparare, medicamentele se împart în:

medicamente obţinute prin dizolvare sau solubilizare (soluţii medicamentoase de uz extern, soluţii injectabile, soluţii oftalmice ş. a.), prin extracţie (macerate, infuzii, decocturi, tincturi, extracte), prin emulsionare (emulsii farmaceutice), prin suspendare (suspensii farmaceutice), prin pulverizare (pulberi farmaceutice), prin comprimare (comprimate, drajeuri).

8. După concepţia terapeutică, se împart în medicamente alopatice şi medicamente homeopatice.

Hipocrat spunea că pentru a vindeca un bolnav există trei căi, şi anume:

1. Să nu dai bolnavului nici un fel de tratament, să laşi organismul să lupte singur împotriva bolii.

2. Să dai bolnavului medicamentul care să lupte împotriva bolii prin mijloace potrivnice acesteia, conform aforismului „contraria contrariis curantur", care stă la baza concepţiei alopatice.

3. Să dai bolnavului medicamente care să lupte împotriva bolii prin mijloace asemănătoare acesteia, conform aforismului „similia similibus curantur", care stă la baza concepţiei homeopatice.

Alopatia stă la baza terapeuticii curente şi a fost fundamentată de Galenus. Medicamentele alopatice sunt majoritatea preparatelor folosite curent în terapeutică.

Concepţia alopatică se bazează pe cunoaşterea proprietăţilor substanţelor medicamentoase, a modului lor de acţiune, până la nivel celular sau subcelular şi are la bază experimentul.

Medicamentele alopatice acţionează ca un antidot ce combate agentul patogen sau neutralizează tulburările din organism cauzate de acest agent.

Alopatia foloseşte medicamente în scop profilactic sau în scop curativ.

În alopatie dozele variază după vârsta bolnavului şi nu sunt şablon ca în homeopatie. Aceasta deoarece are la bază principiul că nu există boli, ci bolnavi, ţinând seama în acelaşi timp şi de reactivitatea organismului.

Concepţia homeopatică a fost fundamentată de farmacistul Samuel Hahnemann (1755 – 1835). Homeopatia derivă etimologic de la cuvântul grec „homeos" = asemănător, şi „pathos" = suferinţă. Are la bază principiul similitudinii (1) enunţat şi de Hipocrat, - dozele infinitezimale şi experimentarea pe organismul uman sau animal.

După adepţii acestei concepţii, două maladii nu pot coexista în acelaşi organism. Conform acestei concepţii, de exemplu în boala hipertensivă, pe când alopatia dă hipotensoare, homeopatia dă hipertensive în cantităţi foarte mici deoarece homeopatia are ca

principiu fundamental o lege de ordin farmacologic şi anume legea asemănării. Conform acesteia, o substanță oarecare administrată în doze mari declanşează tulburări la omul sănătos, iar administrarea în doze mici duce la dispariția acestor tulburări. Astfel, pulberea de Ipeca în doze mari provoacă greață şi vărsături, iar în doze mici înlătură aceste efecte. Cofeina în doze mari produce insomnie, iar în doze homeopatice induce somnul. În acest sens sunt făcute şi observațiile lui Hahnemann, în urma unui experiment pe 60 – 80 de medicamente, după care trage următoarele concluzii:

a. Orice medicament administrat în organismul sănătos posedă două acțiuni: una primară şi alta secundară;

b. Toate medicamentele produc efecte contrare în dozele ridicate față de dozele foarte reduse.

Un alt principiu de bază al homeopatiei constă în administrarea substanțelor în doze infinitezimale, după o prealabilă dinamizare, constituind aşa-numita „lege a potenței". Conform acesteia, prin diluare şi triturare sau agitare substanța capătă proprietăți noi: electromagnetice, configurație spațială a moleculelor diferită de cea inițială; proprietăți de dinamizare.

Medicamentul homeopatic este orice substanță medicamentoasă diluată şi dinamizată, prescrisă conform legii similitudinii în doze infinitezimale.

Homeopatia modernă este astăzi definită nu numai o modalitate terapeutică, dar şi ca un sistem medical doctrinal care consideră omul bolnav drept o entitate aparte, strâns legată de mediul înconjurător.

3.1. Date generale privind prepararea medicamentelor homeopatice

La noi în țară, terapia şi tehnologia preparatelor homeopatice sunt susținute de „Revista de Homeopatie" care apare trimestrial începând cu anul 1993 sub egida Asociației Române pentru aprofundarea doctrinei hanemaniene în colaborare cu Centrul de Cercetări „Alexandru Săvulescu" A. B. România, S. R. L.

Revista cuprinde noțiuni de bază ale terapiei hanemaniene

tradiţionale şi cercetări experimentale moderne domeniului homeopatiei (9).

Drept materii prime se folosesc în general substanţe organice sau soluţii extractive din plante obţinute prin macerare sau percolare, numite soluţie „mamă". Din regnul vegetal se folosesc plante spontane (nu şi cele de cultură) întregi sau părţi de plante proaspete şi recoltate în condiţii determinate.

Prepararea cuprinde operaţiile de diluare şi agitare. Diluarea se face cu apă, alcool de 45°, alcool de 15°, în cazul soluţiilor, şi cu lactoză, zahăr ş. a., în cazul preparatelor solide (pulberi, comprimate).

Diluţiile pot fi decimale şi se notează cu litera D, sau centimale în baza 1/100 când se notează cu CH. Numărul diluţiei se menţionează în faţa literei respective, astfel în seria D: 1/10–1 D; 1/100–2 D etc. În condiţii similare se notează şi în seria CH. În Franţa, 30 UH reprezintă ultima diluţie admisă în practica homeopatică.

Tehnica diluării decimale a soluţiilor: se ia o serie de flacoane bine spălate şi uscate, raportate la numărul diluţiilor pe care vrem să le obţinem. Se pune în primul flacon o parte din greutatea substanţei active şi se completează la zece părţi volum cu solventul corespunzător şi se scutură de 10 ori. Aceasta este soluţia 1 D. Se ia apoi un volum din prima soluţie care se aduce în al doilea flacon care conţine 9 părţi solvent. După agitarea de 10 ori se obţine soluţia 2 D. Se procedează în aceeaşi manieră pentru toate diluţiile din scara respectivă. Pentru scara CH diluţia se face cu 99 părţi pentru una parte din diluţia anterioară.

Agitarea mecanică conferă proprietăţi noi diluţiilor, le „potenţează", de aceea procedeul de diluţie în trepte însoţit de agitare s-a denumit „potenţare".

Agitarea se realizează prin trituraţie în cazul preparatelor solide, efectuându-se o malaxare prelungită, iar în cazul soluţiilor se realizează prin succesiuni (mişcări vibratorii de mare amplitudine) ritmice. Aceasta se realizează fie manual, fie cu agitatoare mecanice. S-a propus şi utilizarea ultrasunetelor.

Noţiuni de farmacotehnică homeopatică au fost oficinalizate încă din anul 1934 prin „Homeopatiche Arzneibuch". Apar apoi

farmacopeile din 1958, 1968, şi 1978 care s-au perfectat prin suplimentele din anii 1978, 1981 şi 1983.

În Franța, prepararea medicamentelor homeopatice este oficinalizată pentru prima dată în Codexul francez ed. a VIII-a din 1965. Ediţiile următoare, IX şi X, prevăd materiile prime utilizate în homeopatie, substanţe homeopatice de natură anorganică, organică, produse vegetale, preparate homeopate. De asemenea, se dau indicaţii referitoare la efectuarea diluţiilor.

Formele farmaceutice de administrare a medicamentelor homeopatice cuprind o paletă largă, aplicate şi în alopatie: soluţii de uz intern, parenteral, pulberi, granule, comprimate, unguente, supozitoare pentru uz–uman sau pentru uz–veterinar.

Un grup aparte de remedii homeopatice îl constituie bioterapicele numite şi izoterapice, care sunt preparate provenite din secreţii sau excreţii patologice sau nepatologice, din produse vegetale sau animale, din alergene sau de la bolnavii însuşi şi se administrează exclusiv oral, de la diluția 10^{-6} (10)

În nomenclatorul de medicamente şi produse biologice româneşti pe 1989 sunt introduse 7 remedii şi 3 specialităţi farmaceutice homeopatice: Paragrip R, Unguent antihemoroidal şi Homeoplasmin unguent cu efecte cicatrizante.

Astăzi homeopatia completează alopatia în unele domenii ale medicinei.

Medicamentele homeopatice pot fi supuse unui control al calităţii minuţios cu ajutorul metodelor de analiză cunoscute.

Pornind de la analiza capilară aplicată la tincturile-mamă de către Hugo Platz în 1924, în timp s-a amplificat controlul, astfel că astăzi farmacopeile moderne homeopate cuprind: metoda spectrelor capilare, cromatografia gaz, în fază lichidă, electroforeza, spectroscopia cu variantele sale, pentru caracterizarea fizico-chimică. Sunt aplicate şi metodele de control farmacotehnic al formei farmaceutice (dezagregarea, dizolvarea, rezistenţa mecanică, reovîscozitatea etc.) şi un control specific, controlul diluţiilor şi al triturațiilor, precum şi un control biofarmaceutic de verificare a activităţii terapeutice.

9. După modul de administrare. Sunt medicamente pentru uz intern şi medicamente pentru uz extern.

Medicamentele de uz intern sunt administrate „per oral", cele magistrale au eticheta cu chenar albastru, cu mențiunea „intern".

Medicamentele pentru uz extern sunt medicamentele care se administrează pe: piele, mucoase, în cavitățile corpului; eticheta preparatelor magistrale are chenar roșu și mențiunea „extern". În această categorie intră și medicamentele injectabile și perfuzabile. La acestea din urmă, eticheta este cu chenar galben, în cazul preparării la nivelul laboratoarelor galenice.

Acest criteriu de clasificare este adoptat de majoritatea farmacopeilor și de cea română.

10. După acțiunea farmacodinamică. Sunt medicamente: hipnotice, sedative, neuroleptice, tranchilizante, cardiotonice, anabolizante, tonice, purgative, expectorante etc.

11. Clasificarea medicamentelor după evoluția farmacotehnică. De-a lungul timpului, medicamentul a parcurs 4 generații distincte:

Generația întâi cuprinde medicamentele convenționale: poțiuni, siropuri, comprimate, unguente, supozitoare, soluții injectabile ș. a.

Generația a II-a este a medicamentelor cu cedare prelungită, numite și medicamente retard sau depot, prin care se reduce numărul de administrări pe zi sau pe câteva zile.

Generația a III-a o reprezintă dispozitivele și sistemele de cedare cu viteză controlată; sistemele terapeutice și pompele portabile cu programarea cedării prin senzori.

Generația a IV-a o constituie sistemele farmaceutice de transport la țintă a substanțelor medicamentoase pentru o terapie cu localizare de organ, cu specificitate pentru un anumit tip de celule sau structuri subcelulare (membrană, organite). În această categorie intră lipozomii, eritrocite transportoare, microsfere, anticorpi monoclonali, monoparticule, macromolecule transportoare ș. a.

Bibliografie

1. Stănescu V., *Tehnica farmaceutică,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1983, 22.
2. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X., Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
3. x x x *Agenda medicală* 1995, Ed. Medicală, Bucureşti.
4. x x x Decretul Consiliului de Stat nr.466/1979, Ministerul Sănătăţii,România.
5. Ciocănelea V. şi colab., *Tehnica farmaceutică,* Ed. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1974.
6. x x x Farmacopeea Hungarica, Ed. VI, 1970.
7. Adam Ludovic, Popovici Adriana, Szantho Eva, *Curs de tehnică farmaceutică* vol.1,1977, Litografia I. M. F. Tg. Mureş.
8. Brugorolas A., Gosalvez M., *The Lancet,* 1980, 11,817.
9. x x x *Revista de Homeopatie,* Centrul de cercetări „Alexandru Săvulescu", A. B. România SRL, 1993, 1 –3.
10. Verbuţă Aneta, Suciu Gh., Grozdan Rodica: *Homeopatia este o farmacoterapie modernă,* rev. *Medico-chirurgicală,* Iaşi, 1994, 1,27.
11. Bungeţianu Gh., Chirilă P., *Manual de homeopatie,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1983.
12. Aurian-Blăjeni Corneliu: *Homeopatia. Teorie şi practică,* Ed. Litera, Bucureşti, 1994.

Capitolul 4
PRESCRIEREA MEDICAMENTELOR. REȚETA ŞI PĂRȚILE COMPONENTE. VERIFICAREA ŞI CALCULAREA DOZELOR MAXIME

Prescrierea medicamentelor se referă la indicarea adecvată a tipului de medicament, precizarea dozei unitare, a ritmului de administrare (momentul optim al prizelor şi durata tratamentului); toate acestea variate în funcție de stadiul bolii şi de particularitățile bolnavului.

Distingem o receptură medicală care cuprinde formularea şi întocmirea corectă a rețetelor şi o receptură farmaceutică care cuprinde formularea farmaceutică, normele de preparare şi de înmânare a medicamentelor la bolnavi cu indicațiile modului de administrare şi de păstrare.

Cuvântul *rețetă* provine de la „recipio", care înseamnă a lua, a primi.

În farmaciile publice eliberarea medicamentelor se face pe bază de rețetă, numită şi receptă sau prescripție medicală. În farmaciile spitaliceşti, medicamentele se eliberează pe bază de condici de prescripții medicale zilnice, pe bolnavi spitalizați, iar pentru „aparatele" şi trusele de urgență ale secțiilor şi serviciilor din unitățile sanitare sunt alte condici.

Rețeta este mijlocul de corespondență între medic şi farmacist în vederea preparării şi eliberării medicamentului necesar bolnavului. Este un act public oficial.

Reţeta este totodată şi actul legal de justificare a circulaţiei medicamentelor cu evidenţă strictă (stupefiante, toxice).

Dimensiunile reţetei sunt de 15/10 cm, cu următoarea componenţă:

a. *Inscriptio* constituie prima parte, care conţine numele instituţiei, numele, vârsta, diagnosticul şi domiciliul bolnavului.

b. *Invocatio* reprezintă adresarea medicului către farmacist, care se notează prin „Rp" şi înseamnă „ia" din următoarele substanţe.

c. *Prescriptio* cuprinde substanţele medicamentoase şi excipienţii înscrişi pentru a fi prelucrate sub o formă farmaceutică.

Substanţele medicamentoase se prescriu în limba latină sau D. C. I. la genitiv. Cantităţile se prescriu totdeauna în grame (g).

Niciodată substanţele nu vor fi scrise prescurtat sau prin formule chimice.

Prescrierea medicamentelor stupefiante şi toxice se face conform Legii nr.73/1969 şi a Instrucţiunilor Ministerului Sănătăţii nr.103/1970 privind reglementarea aplicării acestei legi şi respectiv conform Decretului Consiliului de Stat nr.466/1979 (1). Cantităţile de substanţe toxice şi stupefiante se vor prescrie în cifre şi litere pentru maximum trei zile. Pentru „aparatele" unităţilor sanitare se vor prescrie medicamentele necesare asigurării consumului pentru 3 – 7 zile.

Prescrierea de medicamente care nu figurează în nomenclatorul Ministerului Sănătăţii sau în agenda medicală anuală este strict interzisă.

d. *Instructio.* În această parte a reţetei se indică forma farmaceutică şi modul de administrare. Forma farmaceutică este precedată de prescurtarea M. f. = misce fiat – amestecă şi fă. La preparatele magistrale divizate (capsule, pilule, supozitoare, pulberi) numărul total al diviziunilor prescrise va fi scris cu cifre romane.

Modul de administrare este precedat de prescurtarea Ds., ceea ce reprezintă „dă şi semnează"; calea de administrare: intern, extern, intravaginal etc.

Nu se vor folosi menţiunile „după aviz" sau „după sfat".

Schemele de administrare a dozelor de medicament reprezintă posologia. Termenul, „posologie" se referă la doza unitară, ritmul administrărilor, momentul prizelor zilnice, durata

tratamentului şi variaţia eventuală în funcţie de fazele bolii (2).

Asistăm astăzi la o abordare farmacocinetică a posologiei când precizarea dozei şi a intervalului de dozare (regimul de administrare al dozelor) nu se mai face empiric pe baza relaţiei doză-efect clinic, ci pe ideea că răspunsul terapeutic este corelat cu concentraţia plasmatică a substanţei medicamentoase.

Intervalul de administrare este în mare parte determinat de timpul de înjumătăţire sau semi-viaţa biologică a substanţei medicamentoase, adică de perioada de timp în care concentraţia substanţei medicamentoase din sânge se reduce la jumătate prin excreţie sau metabolism, în urma atingerii echilibrului de distribuţie în organism, care se notează t 1/2.

Astfel, pentru asigurarea unei concentraţii sanguine, eficiente, substanţele cu t 1/2 mare se vor administra la intervale mai mari, iar cele cu t 1/2 redus vor avea intervale mai mici.

Unele medicamente au o posologie colectivă, aplicabilă tuturor subiecţilor, chiar dacă există anumite diferenţe determinate, spre exemplu, greutate, suprafaţă corporală, vârstă. În schimb, altele au o posologie individuală, care trebuie să fie adaptată pentru fiecare individ, în funcţie de nivelele sanguine medicamentoase, de efectul biologic, de apariţia sau de intensitatea unor efecte secundare sau de eficienţa terapeutică. În cazul posologiilor individuale, posologia colectivă, medie, nu are semnificaţie, fiind necesară definirea unei strategii terapeutice individualizate (3 - 6).

+ de dizolvare ş. a.

Totuşi, în cazul aspirinei, s-a constatat o absorbţie mai mare din tabletele realizate cu o forţă de compresiune mare decât din acelea obţinute printr-o forţă de compresiune mică. Este posibil ca la presiuni mai mici granulele să se lege între ele cu apariţia unor granule mai mari, pe câtă vreme presiunile crescute duc la fragmentarea granulelor, având ca rezultat mărirea suprafeţei de contact (13).

La comprimare este necesar să se tatoneze şi să se stabilească forţa optimă de compresiune, dependent de natura substanţei, la care fenomenul de rupere a cristalelor şi aglomerare a particulelor să existe în echilibru.

Aspectele referitoare la influenţa formei farmaceutice asupra

biodisponibilităţii substanţelor medicamentoase ce le conţin subliniază importanţa cunoaşterii şi dirijării tuturor factorilor care o pot modifica în scopul obţinerii unor preparate cu disponibilitate maximă.

Bibliografie

1. x x x A. Ph. A,. Academy of Pharmaceutical Sciences; Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man, Washington, 1972, 17.
2. Wagner J. G., *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics*. Drug Intell. Pub. Hamilton, 1971.
3. Ritschel W. A., *Advances in Clinical Pharmacology,* München, Wien -Baltimore, 1977, 116–168.
4. Schrocter L. C., *How Modern Medicines are Developed,* Futura Publishing Company Inc Kisco N. Y., 1977
5. Baloescu C., *Practica farmaceutică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 5-7.
6. Sorin Leucuţa, *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj – Napoca, 1975.
7. Sorin Leucuţa, *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă*, Ed. Medicală, Bucureşti 1989.
8. Schanker L. S., Schore P. A., Brodie B., Hogben C. A., *J. Pharmacol*, Exp. Ther, 1957, 119, 351/369.
9. Grosu Angela, *Practica farmaceutică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 10-23.
10. xxx, Farmacopeea Română, Ed. X, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
11. xxx, *USP XXII*, 1990, U. S. P. XXIII, 1995.
12. Levy G. J., *Pharm. Sci.*, 1963, 11, 1039 – 1046.
13. Gâtlan Felicia, *Practica farmaceutică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 30-36.

Capitolul 5
INFLUENȚA FORMULĂRII ŞI A MODULUI DE PREPARARE A MEDICAMENTELOR ASUPRA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC. NOȚIUNI GENERALE DE BIOFARMACIE

În trecut, tehnica farmaceutică urmărea să realizeze medicamente bine dozate într-o formă şi cu un aspect care să fie cât mai acceptate la administrare. Calitatea avea în vedere: omogenitatea, îndeplinirea unor caracteristici particulare pentru fiecare formă farmaceutică şi determinarea cantitativă a principiilor active. În ultimele 3 decenii, alături de cercetările fizico-chimice şi farmacologico-toxicologice asupra unui medicament nou, a devenit o condiție obligatorie şi cunoaşterea biodisponibilității, indicator relativ al absorbției biologice – parametru de bază al biofarmaciei.

Biofarmacia a fost definită ca fiind studiul formelor farmaceutice sub aspectul cedării substanțelor active şi al resorbției lor într-o proporție şi cu o viteză corespunzătoare atingerii concentrației sanguine terapeutice. *În biofarmacie se reliefează importanța pe care o prezintă conceperea şi tehnologia aplicată în realizarea formei farmaceutice pentru asigurarea eficienței terapeutice.*

Trebuie făcută distincția între eliberarea (cedarea) substanței medicamentoase din forma farmaceutică, fenomen cunoscut sub numele de disponibilitate farmaceutică, şi cantitatea de substanță

activă absorbită şi trecută în circulaţia sistemică (disponibilă din punct de vedere fiziologic) când fenomenul este numit biodisponibilitate.

Biodisponibilitatea a fost definită prin cantitatea de substanţă medicamentoasă care se absoarbe din doza administrată sub o formă farmaceutică, în circulaţia generală, şi viteza acestui proces (1,2). Alţi autori consideră biodisponibilitatea ca fiind viteza şi cantitatea în care substanţa medicamentoasă este absorbită şi ajunge la locul acţiunii (3,4).

Un fenomen cert, manifestat în realizarea unui medicament de către diferite firme, amplu discutat în literatura farmaceutică şi medicală, este acela al numeroaselor cazuri de neechivalenţă terapeutică a unor medicamente echivalente chimic (aceeaşi cantitate dintr-o substanţă activă), generat de o formulare şi o manevră tehnologică de preparare variate.

Importanţa formulării medicamentelor asupra biodisponibilităţii substanţei active şi a valorii terapeutice a unui medicament este ilustrată şi de remarca cercetătorului C. Levy, făcută încă din 1961:

„Este aproape lipsită de sens precizarea, făcută în unele norme de calitate, referitoare la limitele conţinutului în substanţa activă (±10 %) fără a ţine cont de biodisponibilitate, care poate varia de la 0 la 100 %". (5).

În acelaşi sens, considerăm că este aici locul să dăm un proverb actual: „Mulţi sunt cei care prepară medicamente, dar nu sunt mulţi care ştiu să prepare medicamente".

Efectul terapeutic al unei substanţe active inclusă într-un preparat farmaceutic nu este numai în funcţie de activitatea sa farmacologică intrinsecă, ci este dependent de numeroşi factori inerenţi sistemului biologic şi formei farmaceutice. Într-adevăr, concentraţia substanţei medicamentoase la nivelul receptorilor nu este determinată numai de doza administrată, ci şi de coexistenţa şi interacţiunea reciprocă a unei multitudini de factori care influenţează „soarta substanţei" în procesele de: eliberare (faza farmaceutică), absorbţie, distribuire, metabolizare, eliminare (faza farmacocinetică), (LADME) care determină variaţii în acţiunea, intensitatea şi durata răspunsului terapeutic (faza farmacodinamică).

Eliberarea substanței medicamentoase din forma farmaceutică administrată, concretizată prin dizolvarea ei în lichidele digestive (disponibilitatea farmaceutică) şi absorbția substanței medicamentoase dizolvate prin membranele tractului gastro-intestinal (disponibilitatea fiziologică) constituie, în cadrul sistemului LADME, etape hotărâtoare.

În cazul medicamentelor administrate oral, fracțiunea de substanță medicamentoasă absorbită este mult mai importantă decât cantitatea de medicament ingerat, cea dintâi fiind singura care determină efectul biologic. Există numeroşi factori care pot genera diferențe în eliberarea şi absorbția substanței medicamentoase din forma farmaceutică administrată, determinând o biodisponibilitate incompletă sau variabilă. Dintre aceştia pot fi menționate unele proprietăți biofarmaceutice ale substanței active sau ale formei farmaceutice, precum şi mecanismele fiziologice, implicate în absorbția substanțelor medicamentoase.

Consecințele clinice ale unei biodisponibilități necorespunzătoare sunt grave în toate cazurile în care realizarea unui efect farmacologic prompt este necesară. Este cazul unor substanțe medicamentoase active, cu indice terapeutic scăzut, de tipul digitalicelor, anticoagulantelor, antiepilepticelor analgeticelor, bromhodilatatoare ş.a. Uneori, o absorbție întârziată poate determina unele iritații ale trecutului gastro-intestinal (aspirina).

Astăzi, a devenit posibilă dirijarea absorbției atât pe baza caracteristicilor de cedare şi solubilitate, a proprietăților lipofile, cât şi a stabilității fizico-chimice a substanței foarte active medicamentoase încorporată într-un medicament. Se modulează astfel: de la o *absorbție rapidă şi completă* la comprimatele cu analgezice, bronhodilatatoare, antianginoase se trece prin acțiunea retard, până la cerințele unei *absorbții minime* în cazul chimioterapicelor folosite ca antiseptice intestinale.

La prospectarea formei farmaceutice, care vizează o anumită biodisponibilitate şi deci o eficiență terapeutică determinată, trebuie să se ia în considerație proprietățile fizico-chimice ale substanței active şi factorii farmaceutici ai formei farmaceutice respective. Deci, din punct de vedere farmacotehnic, biofarmacia este interesată sub aspectul următoarelor probleme (6,7):

– aspecte care aparţin calităţilor substanţei active (proprietăţile fizico-chimice);

– aspecte care aparţin tehnologiei de preparare aplicată, care reflectă relaţia între forma farmaceutică şi activitatea medicamentoasă.

5.1 Influenţa proprietăţilor fizico-chimice ale substanţei medicamentoase asupra biodisponibilităţii

Principalele proprietăţi fizico-chimice ale substanţei medicamentoase care pot modifica atât cantitatea, cât şi viteza de absorbţie a acesteia dintr-o formă farmaceutică sunt:

– coeficientul de repartiţie lipide/apă;

– constanta de disociere;

– stabilitatea chimică a substanţei medicamentoase la nivelul tractului gastro-intestinal;

– solubilitatea şi viteza de dizolvare la 37° C în medii de dizolvare cu diferite valori de pH;

– starea cristalină, polimorfismul;

– forma de sare, ester, complex, eter ş.a.;

– mărimea suprafeţei efective a particulelor care se dizolvă.

5.1.1. Constanta de disociere şi coeficientul de repartiţie L/A

Astăzi, este unanim admis că absorbţia majorităţii substanţelor medicamentoase are loc printr-un *mecanism pasiv de difuziune* a substanţelor liposolubile prin membranele tractului gastro-intestinal de natură lipidică, iar substanţele medicamentoase insolubile în lipide difuzează foarte greu şi sunt implicate alte mecanisme (difuziune prin pori, transport activ, absorbţie de ioni).

Din punct de vedere fizic, absorbţia prin difuziune pasivă, neionică, are loc prin difuziune până la egalizarea concentraţiei acestora pe ambele feţe ale membranei, deci până la echilibru. Absorbţia moleculelor dizolvate în lumenul gastrointestinal decurge

în general după cinetica unei reacții de ordinul I care, fiind dependentă de gradientul de concentrație, urmează legea întâi a lui Fick, *după care viteza de difuziune printr-o membrană este direct proporțională cu diferența concentrațiilor substanței pe cele două fețe ale membranei și cu suprafața acesteia.*

Traversarea membranelor lipidice (mucoasa gastro-intestinală) se face după legile difuziei în care intervin și unii factori particulari: gradul de ionizare (pKa), pH-ul lichidelor digestive și liposolubilitatea moleculei, evaluată prin coeficientul de repartiție lipide/apă.

Factorii fizico-chimici mai importanți care influențează absorbția substanței medicamentoase de-a lungul tractului gastrointestinal sunt cuprinși în teoria „pH partiției" sau „teoria difuziunii neionice" care redă relația între constanta de disociere a substanței medicamentoase, solubilitatea ei în lipide, pH-ul de la locul de absorbție, caracteristicile de absorbție ale substanței medicamentoase în diferite porțiuni ale tractului gastrointestinal și consecințele lor asupra absorbției. Această teorie a fost elaborată de Schore, Schanker, Brodie (8) și explică absorbția majorității substanțelor medicamentoase.

Mucoasa gastrointestinală fiind de natură lipidică, viteza și intensitatea absorbției sunt determinate de lipofilia substanței medicamentoase, exprimată prin coeficientul de repartiție dintre faza lipidică și faza apoasă (13).

Inițial, pe baza cercetărilor lui Schanker (8) s-a crezut că este o relație liniară crescândă, între logaritmul coeficientului de partaj și cantitatea procentuală a substanței absorbite.

Cercetările ulterioare au pus în evidență că odată cu creșterea coeficientului de partaj L/A urmează o parabolă, ceea ce înseamnă că pentru străbaterea membranelor tractului digestiv există o lipofilie optimă, un coeficient de partaj ideal, după care, prin creșterea în continuare a acestuia, viteza de absorbție scade.

Influența lipofiliei asupra absorbției este bine ilustrată experimental la derivații barbiturici (9). Acești derivați, deși au aproximativ aceeași constantă de disociere, prezintă diferențe. mari în ceea ce privește procentul substanței medicamentoase absorbite, determinat de coeficienții de repartiție L/A diferiți. De asemenea,

absorbția digestivă a multor antibiotice este redusă din cauza caracterului puternic polar de tipul: eritromicină, lincomicină, oleandomicină. Pentru optimizarea absorbției digestive, s-au sintetizat esteri ai acestora, care le măresc biodisponibilitatea (propionat, hexanoat, acetat). Propionatul de eritromicină are o stabilitate şi un coeficient de repartiție lipide/apă mult mai mare, de 180 ori față de bază, şi dă niveluri sangvine de 2-4 ori mai mari.

5.1.2. Stabilitatea chimică a substanțelor medicamentoase în lichidele digestive

O substanță medicamentoasă trebuie să fie suficient de stabilă nu numai în timpul depozitării, dar şi în lichidele tractului gastro-intestinal, deoarece un produs mai puțin activ sau inactiv duce la diminuarea disponibilității biologice şi a eficacității terapeutice. Astfel, studiile cinetice „in vitro" la pH 1,3 au găsit timpul de înjumătățire biologic de 3,5 minute la Penicilina G, penicilinele stabile în mediul acid de tipul penicilinei V are T 1/2 de 160 min, iar Ampicilina are T 1/2 de 660 min.

Esterii Eritromicinei (propionatul, stearatul, estolatul), derivați stabili la administrarea orală, se absorb mai bine decât Eritromicina bază, realizând în acelaşi timp şi mascarea gustului neplăcut, fapt ce face posibilă prepararea unor suspensii pediatrice.

Ampicilina, relativ stabilă la pH-ul gastric acid, este puțin absorbită (aproximativ 50 % din doza administrată), însă esterii acilhidroximetilici, mai stabili, au o absorbție mai bună. Pivaloilampicilina, este scindată imediat, după absorbție, de esterazele nespecifice din sânge, cu eliberarea cantitativă a compusului de bază. Pentru atingerea nivelului sanguin dorit este suficientă jumătate din doza ampicilinei, când concentrația maximă este atinsă după 60 min., iar la ampicilina după 2 ore.

Hetaciclina, derivat stabil al ampicilinei în soluție apoasă, poate fi administrată sub formă de perfuzie. Hetaciclina în soluții concentrate pierde la temperatura camerei 10 % din activitate după 6 ore, iar ampicilina după 1 oră. Absorbția orală a hetaciclinei este mult mai bună comparativ cu cea a ampicilinei.

Esterul indanilic al carbenicilinei este stabil la pH-ul gastric,

se absoarbe cantitativ după administrare orală, iar în serul sanguin este hidrolizat de esteraze nespecifice, cu formare de carbenicilină.

5.1.3. Solubilitatea şi viteza de dizolvare

În cazul formelor farmaceutice solide (pulberi, comprimate), administrate oral, absorbţia substanţei medicamentoase are loc numai pe măsura dizolvării acesteia în fluidele tractului gastrointestinal.

Importanţa cunoaşterii vitezei de dizolvare a substanţei medicamentoase din forma sa farmaceutică, precum şi a metodei de determinare a acesteia reiese şi din prevederile U.S.P. XXII (10) şi ale F.R. X. (11).

F.R. X. (11) prevede în cadrul capitolului „Determinări farmacotehnice" şi „testul de dizolvare", care stabileşte cantitatea de substanţă activă dizolvată dintr-o formă farmaceutică solidă cu administrare orală (comprimat, capsulă operculată), într-un anumit timp.

Comportamentul la dizolvare al formelor farmaceutice solide orale este un criteriu util pentru controlul formulării şi al corelării acesteia cu biodisponibilitatea substanţei active din formele farmaceutice.

Dizolvarea este un proces cinetic, iar viteza de dizolvare determinată de coeficientul de solubilitate este influenţată de o serie de factori naturali: temperatură, peristaltism, pH, dar şi de unii factori artificiali de tipul intervenţiilor farmacotehnice.

Literatura citează numeroase manevre farmacotehnice efectuate în vederea măririi vitezei de dizolvare a acizilor slabi, a unor baze slabe, a unor oxizi ş.a., când biodisponibilitatea şi răspunsul terapeutic sunt optimizate:

– alcalinizarea unor substanţe medicamentoase acide, fără modificarea semnificativă a pH-ului lichidelor digestive. Astfel, s-a realizat aspirina tamponată cu bicarbonat de sodiu, citrat de sodiu, carbonat de calciu sau carbonat de magneziu, când concentraţiile sanguine de salicilaţi, la 10 minute după administrare, sunt de 3 – 4 ori mai mari;

– acidularea alcaloizilor bază cu acizi minerali conduce la sărurile uşor solubile în apă;

– folosirea mediatorilor de dizolvare şi a substanţelor hidrotrope facilitează dizolvarea unor substanţe greu solubile în apă. Exemplificăm în acest sens solubilizarea riboflavinei cu sistemul fosfat disodic, acidul salicilic şi salicilat de sodiu, a chininei cu amidopirina sau cu uretan, a fenilbutazonei cu ajutorul aminofenazonei, cofeina cu acid citric sau benzoat de sodiu ş.a.

5.1.4. Starea cristalină, polimorfismul

Proprietăţile fizice - forma cristalină, imperfecţiunile reţelei cristaline, suprafaţa efectivă a particulelor - influenţează reproductibilitatea şi intensitatea biodisponibilităţii.

Între formele polimorfe există diferenţe însemnate în privinţa solubilităţii, a vitezei de dizolvare, a reactivităţii chimice şi a stabilităţii. Astfel, forma polimorfă metastabilă, cristalele neuniforme, formele microcristaline sunt mai solubile şi mai active biologic.

Substanţele amorfe sunt în general mai greu solubile comparativ cu cele cristalizate. Substanţele cristalizate, cu sau fără apă de cristalizare, au solubilitate diferită, formele anhidre ale cofeinei şi teofilinei au viteza de dizolvare mai mare decât formele cristalizate.

Se apreciază că o treime din substanţele medicamentoase de natură organică (barbiturice, steroizi, sulfamide, glicozide cardiotonice, antibiotice) prezintă mai multe forme polimorfe. Dintre substanţele medicamentoase cu mai multe forme polimorfe cităm: acetatul de cortizon, progesteron, nicotinamida, barbitalul, sulfadiazina, imipramina, tolbutamida, palmitatul de cloramfenicol, 17 betaestradiolul, pentobarbitalul, sulfametoxidiazina, metilprednisolonul, digoxina etc.

În principiu, trebuie admis că numai diferenţele mari în solubilitatea formelor polimorfe vor determina modificări semnificative ale biodisponibilităţii.

În 1962 Hamlin (citat de 9) arată că forma metastabilă a metilprednisolonei cu viteză de dizolvare de 1,4 ori mai mare decât forma stabilă, după implantare subcutană la şobolan, are rata de absorbţie de 1,7 ori mai mare.

Forma metastabilă II (alfa, B) a cloramfenicolului palmitat ajunge după administrare orală la niveluri serice superioare formei polimorfe stabile I (A, beta) foarte puţin activă terapeutic. Raportul valorilor serice maxime, obţinute după administrarea orală a unor suspensii care conţineau numai forma II sau I este 7:1. Cercetări recente au pus în evidenţă că forma cristalină activă are o reţea cristalină care îi conferă o structură stereochimică favorabilă acţiunii esterazei care scindează esterul şi facilitează absorbţia antibioticului.

Diferenţe semnificative de solubilitate, viteză de dizolvare şi de absorbţie între forma cristalină şi amorfa sunt în cazul zinc-insulinei. Forma amorfă este uşor absorbită, are durată de acţiune scurtă, iar forma cristalină se absoarbe mai lent, are durată de acţiune prelungită, motiv pentru care este folosită la obţinerea preparatelor retard.

Datele privind influenţa polimorfismului substanţelor medicamentoase asupra acţiunii terapeutice relevă însemnătatea deosebită pe care o are, pe de o parte, alegerea corespunzătoare a materiei prime, care urmează a fi folosită într-un preparat medicamentos, pentru obţinerea unei biodisponibilităţi cât mai complete şi reproductibile, iar pe de altă parte folosirea unei metode galenice adecvate pentru asigurarea stabilităţii în timp, cu un conţinut energetic ridicat biologic active, precum şi existenţa unei metode analitice capabilă de a decela forma inactivă de forma activă.

5.1.5. Dimensiunea particulelor

Importanţa dimensiunii particulelor în biodisponibilitatea medicamentului reiese din afirmaţia lui G. Levy: „Atunci când viteza de dizolvare este atât de scăzută încât o substanţă medicamentoasă nu este complet absorbită din forma farmaceutică administrată, este posibilă obţinerea unei absorbţii mai rapide a acesteia, prin reducerea dimensiunii particulelor substanţei active, deci prin creşterea suprafeţei specifice a acestora, care va determina o creştere a cantităţii totale de substanţă medicamentoasă absorbită din doza administrată" (2).

După administrarea unei suspensii de sulfadiazină, nivelurile plasmatice maxime se obţin cu 2 ore mai devreme în cazul pulberii

micronizate şi sunt cu 40 % mai ridicate, comparativ cu preparatul similar ce conţine particule grosiere.

Creşterea suprafeţei specifice a particulelor de grizeofulină de 6 ori duce la creşterea biodisponibilităţii de 2,5 ori. Forma micronizată duce la valori plasmatice de 1,7 ori mai mari decât preparatul obişnuit.

Sulfamidele, derivaţii cortizonici la dimensiunea de 10 – 20 microni au cea mai bună disponibilitate.

Creşterea vitezei de dizolvare nu este de dorit în unele situaţii. Astfel, în cazul eritromicinei şi al penicilinei, pulverizarea avansată conduce la degradarea lor la nivelul gastric în cantitate mai mare şi ca urmare are loc reducerea biodisponibilităţii.

Uneori, prin pulverizare avansată rezultă o pulbere foarte fină cu capacitate scăzută de îmbibare, tendinţă de aglomerare, caracteristici determinate de forţe de atracţie electrostatică. La acestea adausul unui tensiv ameliorează dizolvarea.

De asemenea, pulverizarea foarte avansată nu este avantajoasă în cazul nitrofurantoinei când particulele foarte fine dau efecte secundare: greţuri, vărsături, ameţeli, iar particulele mai mari înlătură efectele secundare.

În cazul antisepticelor intestinale şi al antihelminticelor, care trebuie să-şi manifeste efecte topice, locale, sunt indicate dimensiunile de 100 microni şi mai mari.

Pe lângă procedeele clasice de reducere a dimensiunii particulelor: micronizare, liomicronizare, precipitare într-un solvent în care nu se dizolvă, ultrasunete etc., există posibilitatea folosirii unor sisteme disperse solide moleculare sau microcristaline cu cedare rapidă a substanţei medicamentoase, greu solubile în apă, încorporate într-o matriţă a unui excipient (purtător), inert farmacologic şi solubil în apă. În acest caz, purtătorul fiind foarte uşor solubil, se dizolvă rapid în lichidele digestive şi pune în libertate substanţa medicamentoasă, fin dispersată. Prin acest procedeu rezultă soluţii asemănătoare sticlei, complecşi, precipitate amorfe. Astfel, produsul grizeofulvină – PEG 6000 are o viteză de dizolvare de 10 ori mai mare decât grizeofulvina micronizată. Produşii asemănători (prin coprecipitare, microîncapsulare) s-au obţinut şi cu: cloramfenicol, prednisolonă, acid salicilic, iod ş.a.

5.2. Relaţia între forma farmaceutică şi activitatea medicamentoasă

La elaborarea unui medicament, alegerea formei farmaceutice poate avea o semnificaţie similară alegerii substanţei active.

S-a estimat că în mod obişnuit se poate obţine o diferenţă de 2 – 5 ori în disponibilitatea fiziologică a unui medicament în funcţie de forma farmaceutică. Astfel, literatura citează că pentru comprimatele cu spironolactonă au fost necesare 64 modificări în formularea şi tehnologia formei farmaceutice pentru a ajunge de la forma cea mai puţin disponibilă la cea cu o disponibilitate optimă.

Influenţa formei farmaceutice asupra vitezei de absorbţie depinde de viteza cu care este eliberată substanţa medicamentoasă încorporată, adică de viteza cedare– transfer a substanţei medicamentoase în lichidele biologice la locul de administrare.

Ierarhizarea formelor farmaceutice cu administrare orală din punct de vedere al disponibilităţii este apreciată în următoarea ordine descrescândă:

Soluţii > Emulsii > Suspensii > Capsule > Comprimate > Drajeuri.

Referindu-ne la diferitele forme farmaceutice, putem concretiza influenţa unor factori farmacotehnici care influenţează disponibilitatea.

La soluţiile farmaceutice, substanţele medicamentoase sunt absorbite din tractul gastrointestinal cel mai rapid, deşi uneori pot apărea precipitate din cauza pH-ului gastric sau enteric. Precipitatele obţinute sunt foarte fine, suprafaţa de contact este mare şi resorbţia este facilă. Solvenţii, neapoşi, miscibili cu lichidele biologice, nu împiedică absorbţia.

Factorii care influenţează absorbţia din soluţii sunt: vâscozitatea, complexarea reversibilă, solubilizarea micelară, stabilitatea chimică.

Pentru emulsii se va avea în vedere că viteza de absorbţie a substanţei active este dirijată de coeficientul de partaj între faza uleioasă şi lichidele biologice apoase. Vâscozitatea emulsiilor influenţează absorbţia în sensul că la o vâscozitate crescută se reduce

rata de absorbție.

S-a demonstrat că absorbția substanțelor medicamentoase dintr-o emulsie este mai bună decât din suspensia sa apoasă, mai ales când uleiul este digerabil. De asemenea, mărimea particulei dispersate şi agentul de dispersie sunt factori influenți.

Suspensiile farmaceutice conțin substanțe solide insolubile, într-un grad avansat de dispersie, repartizate într-un solvent, adesea apos. În acest caz, viteza de absorbție este dependentă de: dimensiunea particulelor, agentul de dispersie, vâscozitatea şi posibilitatea formării unor complecşi neabsorbabili.

Suspensiile apoase sunt considerate ca forme farmaceutice cu eficacitate., apreciabilă, suprafața de contact fiind mare şi rapid creată, absorbția este mărită comparativ cu capsulele sau comprimatele unde este necesar un timp pentru realizarea contactului intim între întreaga cantitate de substanță activă şi mucoasa enterică.

De exemplu, la fenoximetilpenicilină, cel mai înalt nivel sanguin se obține la suspensiile apoase urmate de capsule şi apoi de comprimate.

În capsule unde particulele de substanțe active sunt libere (necomprimate) şi vin în contact direct cu lichidele biologice pe toată suprafața lor, are loc o dizolvare uşoară totală, ceea ce duce în final la o disponibilitate crescută. În acest caz biodisponibilitatea este determinată de: timpul de dezagregare, mărimea particulei, forma cristalelor, natura şi cantitatea agentului diluat şi natura celorlalți excipienți.

Învelişul gelatinos al capsulelor este considerat neglijabil în cazul multor medicamente verificate sub acest aspect.

În cazul digoxinei, disponibilitatea capsulelor gelatinoase a fost cu 26 % mai mare decât la comprimate.

Comprimatele reprezintă forma farmaceutică cu utilizarea cea mai largă în terapeutică. În vederea absorbției, substanța medicamentoasă comprimată cu excipienții trebuie să fie cedată în urma dezagregării comprimatului şi dizolvată în lichidele biologice. Dizolvarea este anevoioasă, având în vedere faptul că suprafața specifică a substanței active înainte de comprimare este mult mărită comparativ cu suprafața specifică după dezagregarea comprimatului; o parte din substanța activă rămâne un timp în contact cu excipienții

de comprimare.

În biodisponibilitatea comprimatelor, factorii de influenţă farmacotehnici sunt multipli: mărimea particulelor, forma cristalină, natura şi cantitatea excipienţilor (diluanţi, dezagreganţi, lubrefianţi ş.a.), forţa de comprimare aplicată, umiditatea, temperatura la locul şi în timpul fabricaţiei, îmbătrânirea la depozitare etc.

Astfel, la comprimatele cu griseofulvină s-a constatat că o micşorare a dimensiunilor particulelor de 3,8 ori conduce la o creştere de 2,3 ori a nivelului sanguin.

Forţa de compresiune, la prepararea comprimatelor, influenţează limitant biodisponibilitatea datorită următoarelor fenomene care pot avea loc:

– aglomerarea particulelor mici la forţele de compresiune ridicată reduce viteza de solubilizare;

– spargerea cristalelor cu apariţia de cristale mici la forţe de compresiune relativ mici duce la creşterea vitezei de dizolvare ş.a.

Totuşi, în cazul aspirinei, s-a constatat o absorbţie mai mare din tabletele realizate cu o forţă de compresiune mare decât din acelea obţinute printr-o forţă de compresiune mică. Este posibil ca la presiuni mai mici granulele să se lege între ele cu apariţia unor granule mai mari, pe câtă vreme presiunile crescute duc la fragmentarea granulelor, având ca rezultat mărirea suprafeţei de contact (13).

La comprimare este necesar să se tatoneze şi să se stabilească forţa optimă de compresiune, dependent de natura substanţei, la care fenomenul de rupere a cristalelor şi aglomerare a particulelor să existe în echilibru.

Aspectele referitoare la influenţa formei farmaceutice asupra biodisponibilităţii substanţelor medicamentoase ce le conţin subliniază importanţa cunoaşterii şi dirijării tuturor factorilor care o pot modifica în scopul obţinerii unor preparate cu disponibilitate maximă.

Bibliografie

1. x x x *A.Ph.A,. Academy of Pharmaceutical Sciences; Guidelines for Biopharmaceutical Studies in Man,* Washington, 1972, 17.
2. Wagner J.G., *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics.* Drug Intell. Pub. Hamilton, 1971.
3. Ritschel W.A., *Advances in Clinical Pharmacology,* München, Wien -Baltimore, 1977, 116– 168.
4. Schrocter L.C., *How Modern Medicines are Developed,* Futura Publishing Company Inc Kisco N.Y., 1977
5. Baloescu C., *Practica farmaceutică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 5-7.
6. Sorin Leucuța, *Introducere în biofarmacie*, Ed. Dacia, Cluj – Napoca, 1975.
7. Sorin Leucuța, *Farmacocinetica în terapia medicamentoasă*, Ed. Medicală, Bucureşti 1989.
8. Schanker L.S., Schore P.A., Brodie B., Hogben C.A., *J. Pharmacol*, Exp. Ther, 1957, 119, 351/369.
9. Grosu Angela, *Practica farmaceutică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 10-23.
10. xxx, Farmacopeea Română, Ed. X, Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
11. xxx, *USP XXII*, 1990, U.S.P. XXIII, 1995.
12. Levy G.J., *Pharm. Sci.*, 1963, 11, 1039 – 1046.
13. Gâtlan Felicia, *Practica farmaceutică*, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981, 30-36.

Capitolul 6
SOLUȚII MEDICAMENTOASE – SOLUTIONES (F. R. X)

După F. R. X (1) soluțiile medicamentoase sunt preparate farmaceutice lichide obținute prin dizolvarea uneia sau mai multor substanțe medicamentoase într-un solvent sau amestec de solvenți.

Formele farmaceutice tip soluții medicamentoase de uz intern au diferite denumiri: soluțiile care sunt destinate administrării interne cu proporții mici de acizi organici sau cantități mari de săruri, îndulcite şi aromatizate, folosite ca laxative, sedative, antiemetice, au fost numite limonade. Mai frecvent se numesc poțiuni, denumire ce derivă de la latinescul „potio" care înseamnă „băutură". Poțiunile sunt soluții de uz intern, îndulcite sau nu, care **se** administrează cu lingura sau linguriță.

La soluțiile cu o compoziție mai complexă se dă denumirea de „mixtură".

Denumirea de „licoare" derivă de la latinescul „liquor" care înseamnă lichid clar. Inițial s-a dat denumirea de licoare la soluțiile hidroalcoolice îndulcite şi aromatizate, ulterior s-a dat această denumire şi la soluții cu substanțe puternic active (metaarsenit de potasiu, clorură feroasă ş. a.).

Soluțiile medicamentoase de uz extern se prelucrează sub diferite forme farmaceutice pentru aplicare în cavități pe mucoase (nas, urechi, vagin ş. a.) şi/sau epidermic numite loțiuni, băi terapeutice ş. a.

Două sau mai multe substanțe formează o soluție când moleculele se amestecă intim, dând naştere unei faze omogene, care se prezintă ca un lichid limpede. Cum condiția esențială pe care

trebuie să o îndeplinească orice medicament este omogenitatea, adică repartiţia uniformă a principiului medicamentos în toată masa medicamentului, la soluţiile medicamentoase această calitate este îndeplinită. În acest caz se poate sconta şi pe o dozare directă chiar şi în cazul administrării prin măsurători empirice.

Medicamentele lichide ocupă un mare volum din practica farmaceutică; se apreciază că o treime din receptură reprezintă soluţiile farmaceutice.

Avantajele şi dezavantajele soluţiilor farmaceutice

Soluţiile reprezintă forma farmaceutică în care componenta dizolvată este divizată până la cea mai mică unitate chimică: moleculă sau ioni. Aceasta facilitează pasajul transmembranar, deci şi resorbţia medicamentelor. Administrarea de soluţii duce la un efect terapeutic prompt.

Soluţiile de uz intern acţionează mai rapid, decât alte forme farmaceutice administrate pe aceeaşi cale.

Soluţiile de uz extern permit o aplicare uniformă a substanţei medicamentoase pe locul de aplicare.

Anumite substanţe solide cu proprietăţi fizice deosebite, cum este cazul substanţelor higroscopice, delicvescente, sau cele care dau amestecuri eutectice lichide, din care se obţin dificil pulberi sau comprimate, se prelucrează de preferinţă sub formă de soluţie.

Soluţiile pot fi colorate, îndulcite şi aromatizate cu uşurinţă, ceea ce atrage după sine o serie de avantaje datorită corectării gustului, mirosului sau aspectului preparatului. Aspectul are mare importanţă mai ales pentru medicaţia pediatrică, deoarece copiii acceptă cu greu comprimatele sau capsulele.

Soluţiile medicamentoase reprezintă o medicaţie adecvată la copiii sub 3, ani, la care este interzisă printr-un ordin al Ministerului Sănătăţii| administrarea comprimatelor şi a capsulelor.

La soluţiile apoase se poate ajusta pH-ul după necesitate, pentru asigurarea stabilităţii fizico-chimice sau pentru realizarea unei bune toleranţe biologice locale.

Soluţiile medicamentoase au însă şi o serie de dezavantaje:

stabilitate redusă şi volumul mare pe care îl ocupă preparatele.

Soluţiile farmaceutice, în majoritatea cazurilor apoase, au stabilitatea cea mai redusă. În aceste condiţii, interacţiunile între componente sunt mult facilitate.

Volumul mare pe care-l ocupă, necesită ambalaje costisitoare şi ridică probleme în transportul preparatelor industriale.

6.1. Clasificarea soluţiilor farmaceutice

Sunt mai multe criterii:

a. După natura dizolvantului pot fi: soluţii apoase, alcoolice, glicerinate, cu alţi solvenţi organici polari (propileglicol, polietileglicol, glicofural), uleioase, eterice, eteroalcoolice etc.

b. După modul de formulare sunt soluţii: oficinale, magistrale, industriale.

c. După compoziţie sunt soluţii simple sau soluţii compuse, după cum conţin una sau mai multe substanţe dizolvate.

d. După modul de preparare sunt soluţii obţinute prin:

– dizolvare (la rece, cald, agitare etc.);

– solubilizare;

– distilare sau antrenare cu vapori (apele aromatice);

– extracţie, macerare, percolare, infuzare, decocţie.

e. După calea de administrare sunt soluţii de uz intern şi soluţii de uz extern.

Unele soluţii pot fi de ambele tipuri: soluţia de iod–iodurat şi soluţia de hidroxid de calciu.

f. După organul asupra căruia acţionează: soluţii oftalmice, erine, gargarisme, colutorii (pentru cavitatea bucală), spălături, frecţii, clisme, loţiuni (pentru aplicaţii dermice) ş. a.

g. Soluţiile administrate în picături se numesc guttae. Acestea conţin substanţe puternic active sau anodine dizolvate într-o cantitate mică de solvent. Ele pot fi de uz intern sau de uz extern care se administrează în diferite cavităţi.

6.2. Formularea soluțiilor farmaceutice

F. R. X prevede în monografia de considerații generale a soluțiilor: „Soluțiile se prepară prin dizolvarea substanțelor active în solventul prevăzut”, apoi face detalierea: „la preparare se pot folosi şi substanțe auxiliare (solubilizanți, agenți pentru corectarea gustului, mirosului şi pentru ajustarea pH-ului, conservanți antimicrobieni).

De aceea, la formularea soluțiilor farmaceutice ne interesează substanțele active, substanțele ajutătoare şi solvenții.

6.2.1. Substanțe farmaceutice utilizate la formularea soluțiilor medicamentoase

Substanțele medicamentoase active şi ajutătoare constituie faza dispersată. Acestea trebuie să îndeplinească condițiile de calitate prevăzute de farmacopee, norme interne, standarde, tratate de specialitate. Impuritățile chimice pot da reacții nedorite medicamentelor şi modifică calitățile fizico-chimice şi terapeutice. Exemplu: urmele de metale grele catalizează oxidări la soluțiile cu acid ascorbic, fenotiazină, antibiotice ş. a.

Cea mai importantă proprietate a substanțelor active la obținerea soluțiilor este solubilitatea. Solubilitatea este o proprietate a substanțelor care depinde atât de forțele de atracție între moleculele dizolvantului, cât şi de forțele de atracție între moleculele substanței de dizolvat. *Condiția necesară ca o substanță* să se dizolve într-un solvent este ca forțele de atracție între moleculele solventului şi cele ale substanței de dizolvat să fie suficient de intense în raport cu forțele de atracție între moleculele de acelaşi fel (solvent sau solvat) pentru ca să poată să împiedice separarea componenților în două faze distincte care s-ar putea produce.

Caracterul polar sau nepolar al moleculelor determină solubilitatea substanțelor în diferiți solvenți. Substanțele cu molecule polare şi cele ionizate sunt solubile în solvenți polari (apă, alcool, acid formic, acid acetic ş. a.).

La substanțele organice solubilitatea este determinată de raportul dintre partea hidrofilă şi cea hidrofobă a moleculei; cu cât sunt mai multe grupe hidrofile, cu atât caracterul hidrofil de

solubilitate creşte.

Substanţele nepolare se dizolvă în solvenţi nepolari sau slabi polari. Deci solubilitatea este determinată de existenţa unor forţe de solvatare între anumite grupe ale moleculelor solvatului şi ale solventului. Forţele de solvatare se stabilesc preferenţial între grupuri de atomi cu structură asemănătoare a solvatului şi solventului.

Solubilitatea unei substanţe se exprimă prin cantitatea cea mai mică de solvent care dizolvă o parte de substanţă. Aceasta se exprimă practic prin diverşi termeni:

– coeficientul de solubilitate reprezintă cantitatea de substanţă exprimată în grame care se poate dizolva în 100 g solvent, pentru a da o soluţie saturată;

– solubilitatea în părţi. Ex.1: 2 reprezintă cantitatea cea mai mică de solvent pentru a dizolva 1 g de substanţă;

– F. R. X (1) Ph. Eur. (2) prevăd un tabel care indică solubilitatea prin convenţionale: foarte uşor solubil, uşor solubil, solubil, puţin solubil, greu solubil, foarte greu solubil, practic insolubil. La aceste expresii este prevăzută cantitatea de dizolvant în mililitri necesară pentru a dizolva 1 g substanţă solidă sau 1 ml. substanţă lichidă.

Substanţele farmaceutice utilizate la soluţii aparţin celor mai diverse clase de compuşi chimici de origine sintetică, semisintetică şi naturală.

A doua categorie de componente ale unei soluţii o constituie solvenţii.

6.2.2. Solvenţii utilizaţi la prepararea soluţiilor farmaceutice

În F. R. X, monografia „Solutiones" prevede: „solvenţii cei mai folosiţi sunt: apa, alcoolul, glicerina şi uleiuri vegetale".

Ori de câte ori se prescriu soluţii fără să se specifice solventul, se foloseşte apa distilată în cazul soluţiilor apoase şi uleiul de floarea-soarelui, în cazul soluţiilor uleioase. Solvenţii constituie faza dispersantă, dizolvantul sau vehiculul cu ajutorul căruia o substanţă solidă, lichidă sau gazoasă, prin operaţia de dizolvare sau extracţie, poate fi trecută în faza lichidă.

Solventul reprezintă, în general, specia de molecule care predomină în raport cu specia de molecule a substanţei dizolvate.

Solvenţii farmaceutici trebuie să îndeplinească următoarele condiţii de calitate:

– să aibă o acţiune dizolvantă sau extractivă în proporţie mai mică;

– acţiunea lor de dizolvare să fie cât mai selectivă;

– să fie incolori, neutri;

– să fie stabili şi să nu reacţioneze cu substanţele dizolvate;

– să nu aibă activitate terapeutică proprie;

– să se conserve bine şi să asigure o bună conservare preparatelor realizate;

– să nu fie toxici şi să nu constituie un factor alergen;

– să nu fie inflamabili; '

– să poată fi uşor recuperaţi în cazul soluţiilor extractive;

– să fie ieftini, de provenienţă indigenă.

Clasificarea solvenţilor

Cea mai frecventă clasificare este după polaritate, în solvenţi polari şi solvenţi nepolari.

1. *Solvenţii polari* sunt constituiţi din molecule care au moment electric permanent, formând un dipol electric. Atomii lor individuali dau naştere la diferenţe de potenţial între molecule. Aceşti solvenţi dizolvă: săruri şi alţi electroliţi. Din această categorie fac parte: apa şi o serie de solvenţi miscibili cu ea (glicerina, etanolul, alcoolul amilic, acidul formic, acidul acetic ş. a.).

2. *Solvenţii nepolari* sunt constituiţi din molecule a căror moment dipol este zero. Nu sunt capabili să micşoreze forţele de atracţie dintre ionii electroliţilor slabi sau puternici, nici de a forma legături de hidrogen. Dizolvă foarte puţin sau deloc substanţele ionice sau cele polare. Exemplificăm în această categorie solvenţii nemiscibili cu apa: eterul etilic, benzenul, uleiurile vegetale, uleiurile minerale, eterul de petrol etc.

Kedvesy (3) face următoarea clasificare:

– *solvenţi polari:* apa, apa oxigenată;

– *solvenţi semipolari:* metanol, etanol, glicerina, glicoli,

acetona ş. a. ;

– *solvenţi apolari:* cloroform, eter, benzen, uleiuri etc.

Polaritatea solvenţilor fiind mai mult sau mai puţin relativă, tipurile de solvenţi nu se pot delimita net.

După cum reacţionează sau nu cu acizii sau cu bazele pe care le dizolvă, solvenţii se clasifică în: solvenţi indiferenţi, inerţi sau aprotici şi solvenţi neindiferenţi sau protici.

Solvenţii indiferenţi sunt solvenţii cu constantă dielectrică mică şi nu pot ceda sau accepta protoni: benzenul, cloroformul, acetona, metilacetona, nitrobenzenul, toluenul, tetraclorura de carbon ş. a.

Solvenţii neindiferenţi sunt constituiţi din molecule polare, au o constantă dielectrică mare, manifestă o acţiune ionizantă asupra moleculelor dizolvate. După capacitatea lor de a ceda sau accepta protoni se clasifică în solvenţi protofili sau bazici cu afinitate faţă de protoni şi au proprietatea de a imprima substanţelor dizolvate un caracter acid. Din această categorie fac parte: apa, etilendiamina, piridina ş. a.

Solvenţii protogeni sunt solvenţii *care cedează protoni,* adică acizi care după Bronstedt imprimă substanţelor dizolvate un caracter bazic: acidul acetic, acidul fosforic ş. a.

Solvenţii amfiprotici sunt substanţe amfotere care se comportă ca acizi când cedează protoni şi ca baze când acceptă protoni: apa, etanolul propilenglicolul, alţi glicoli etc.

6.2.2.1. Solvenţi polari utilizaţi la prepararea soluţiilor farmaceutice

– *Apa distilată,* în stare lichidă, din punct de vedere fizico-chimic este asociată, adică alături de molecule simple sunt şi agregate moleculare, corespunzând formulei $(H_2O)_4$. Agregatele sunt într-o stare de echilibru reversibil cu moleculele simple.

Datorită proprietăţilor excepţionale de dizolvare şi mai ales datorita faptului că este solventul cel mai bine tolerat biologic (procesele vitale au loc în mediul apos), apa este dizolvantul preferat în practica preparării medicamentelor.

Apa suportă fără modificare acţiunea căldurii, ceea ce prezintă un avantaj deosebit pentru prepararea soluţiilor şi pentru

sterilizarea lor.

Apa dizolvă: acizi, baze anorganice, unele săruri organice, zaharuri cu grupări polare, aldehide, cetone, anhidride, alcooli, amine, aminoacizi, glicozizi, gume, taninuri, proteide, fermenți ş. a. Nu dizolvă: rezine, gumi-rezine, grăsimi, uleiuri volatile şi fixe ş. a.

Apa acidulată sau alcalinizată poate solubiliza şi alte substanțe decât cele enunțate mai sus. Astfel, apa acidulată cu acid clorhidric poate solubiliza: alcaloizii bază, adrenalina, xilina, unele antibiotice ş. a. Apa alcalinizată poate solubiliza: saponine, rifampicina, teobromina ş. a.

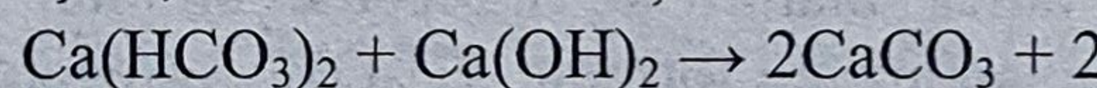
Farmacopeea Română Ed. X (1) prevede în capitolul „Prevederi generale" că prin „apă" se înțelege numai apă distilată. Conform Farmacopeei trebuie să fie un lichid limpede, incolor, fără miros şi fără gust, foarte slab acid, cu amoniac cel mult 0,002 %, fără: azotați şi azotiți, calciu, cloruri, bioxid de carbon, metale grele, sulfați, amoniu-albuminoidic, substanțe reducătoare. PH-ul nu trebuie să fie mai mic de 5 şi mai mare de 7.

Calitatea apei distilate depinde de calitatea apei potabile supuse distilării, de condițiile de distilare, de colectare şi de păstrare.

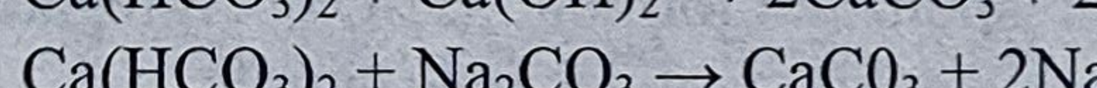
Apa potabilă cu un conținut mai bogat în săruri se tratează cu reactivi corespunzători şi apoi se supune distilării.

Substanțele organice se distrug cu permanganat de potasiu, gazele şi substanțele volatile se îndepărtează prin fierbere sau prin tratare cu reactivi. În cazul amoniacului se tratează cu alaun, aproximativ 50 g la 100 1 apă, când hidroxidul de aluminiu rezultat se înlătură prin filtrare.

Îndepărtarea ionilor Ca^{+2}, Mg^{+2}, prezenți sub formă de bicarbonați în apă, se face cu hidroxid de calciu, carbonat sau fosfat de sodiu ş. a., când au loc reacțiile:



$$Ca(HCO_3)_2 + Ca(OH)_2 \rightarrow 2CaCO_3 + 2H_2O$$



$$Ca(HCO_3)_2 + Na_2CO_3 \rightarrow CaC0_3 + 2NaHCO_3$$

Carbonatul de calciu se îndepărtează prin filtrare, iar apa se supune distilării.

Impuritățile mecanice în suspensie se îndepărtează prin filtrare. Distilarea şi colectarea apei are loc într-o cameră închisă, izolată de restul farmaciei. Uneori, când distilatorul este pus în legătură cu un furtun care traversează peretele camerei în care are loc

distilarea se poate face colectarea în camera de preparare a soluțiilor. Aceasta are loc în cazul blocurilor de sterile.

Colectarea apei distilate începe după ce corespunde condițiilor de calitate cerute de farmacopee, la un control chimic riguros.

La controlul apei distilate este necesară şi determinarea sterilității pentru cazul când este utilizată la prepararea: soluțiilor injectabile, soluțiilor oftalmice şi la formele farmaceutice ce se aplică pe răni, mucoase sau pe pielea sugarilor.

Colectarea se face în vase de sticlă sau emailate. Nu se colectează apa proaspăt distilată peste apa distilată veche.

Pentru soluțiile injectabile este folosită apa proaspăt distilată, în cel mult 4 ore de la preparare, prevedere dată în monografia din FR X „Aqua destillata ad injectabilia".

Condiționarea apei distilate se face în recipiente de sticlă, de preferință cu dop de sticlă. Nu se vor folosi dopuri de plută, cauciuc sau din vată care cedează substanțe sau impurități mecanice din compoziția lor. Păstrată în sticle curățate la fiecare umplere, bine închise, la loc răcoros, apa distilată poate fi utilizată timp de 2 săptămâni de la distilare dacă îşi menține calitățile inițiale.

Apa distilată este mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor şi pentru prelungirea timpului de conservare; s-a propus utilizarea argintului sub formă de lamele care se dizolvă aproximativ 40 mcg/1 concentrație în care este inert din punct de vedere terapeutic şi chimic.

Apa, solventul preferențial în tehnica farmaceutică, este uneori înlocuită total sau parțial cu alți solvenți din motive farmacotehnice (realizarea solubilizării) sau biofarmaceutice (resorbție dirijată).

– *Alcoolii inferiori* sunt puternic polari. Pe măsură ce lanțul de carbon creşte, în serii omoloage la alcooli, ca şi la acizii organici, aldehide şi cetone, polaritatea şi miscibilitatea cu apă scad. Polialcolii au polaritate mai mare decât monoalcoolii.

Alcoolii, cu excepția alcoolului metilic sunt narcotici, activitate care scade pe măsura creşterii catenei.

Alcoolul metilic nu este utilizat la prepararea soluțiilor farmaceutice deoarece este coagulant al albuminei, iritant al

mucoasei digestive, provoacă tulburări grave ale sistemului nervos, acționează asupra nervului optic, asupra ficatului, rinichilor, plămânului ş. a.

Alcoolul etilic este cel mai frecvent utilizat în practica farmaceutică ca atare sau în amestec cu apa, la prepararea soluțiilor numite spirturi şi elixiruri când soluțiile hidroalcoolice de substanțe puternice active sunt îndulcite cu zahăr sau alți edulcoranți.

F. R. X (1) prevede că prin expresia „alcool" se înțelege alcool etilic de 96^{C}, iar prin „alcool diluat" se înțelege alcool etilic de 70°.

Alcoolul etilic se amestecă în orice proporție cu apa, cloroform, acetona, glicerina, acid lactic, paraldehida ş. a. De asemenea, dizolvă: iodul, alcaloizi baze, uleiuri volatile, corticosteroizi, rezine, camfor, mentol, timol, lecitina, materii colorante, principii amare, glicozizi, ulei de ricin ş. a.

Alcoolul etilic nu dizolvă: grăsimi, gume, pectine, protide, inactivează fermenții. Este incompatibil cu substanțele oxidante. Se foloseşte pentru dizolvarea unor substanțe care hidrolizează în apă. Hidroliza are loc numai dacă concentrația alcoolică este sub 40°.

Reacția chimică dintre alcool şi apă este exotermă; are loc o contracție de volum a celor două lichide când se degajă gazele dizolvate în cele două lichide. Are loc hidratarea moleculelor de alcool de forma $C_2H_5OH3H_2O$. Amestecul hidroalcoolic are o acțiune de dizolvare mai mare față de componentele sale.

Alcoolul etilic în amestec cu apa şi glicerina în proporții de 1:6: 3, sub denumirea de amestec Le Petit, constituie un sistem cu o mare capacitate de dizolvare a extractelor vegetale moi şi uscate pentru a fi aduse în soluții farmaceutice.

Activitatea antiseptică a alcoolului etilic care se manifestă datorită întreruperii activității enzimatice, în concentrație de peste 30 % face să poată fi folosit ca şi conservant pentru levuri.

Alcoolul izopropilic este un solvent cu proprietăți asemănătoare alcoolului etilic şi este folosit în farmacie la prepararea unor linimente şi loțiuni. Are proprietăți germicide şi dezinfectante. Este mai bine suportat de piele decât alcoolul etilic. Nu se foloseşte pentru uz intern.

Glicerina este un solvent polar cu proprietăți dizolvante

apreciabile. în cantităţi mici, la administrarea per orală, nu are activitate terapeutică şi nici toxică. Se amestecă în orice proporţie cu apa, alcoolul, acidul lactic ş. a. Nu este miscibilă cu: eterul, cloroformul, uleiurile grase şi uleiurile volatile. Dizolvă unii metaloizi (iodul), săruri, acizi organici şi anorganici, alcaloizi şi sărurile lor, taninuri, gume, zaharuri, materii albuminoide, boraxul, timolul, fenolul ş. a. în amestec cu apa şi alcoolul, în părţi egale, dizolvă glicozidele digitalice.

Glicerina este adesea folosită la prepararea soluţiilor de uz extern cu: anestezină, borax, iod, fenol ş. a.

Soluţiile glicerino-apoase cu peste 40 % glicerină au efect antiseptic. Datorită hidrofiliei, aderă la piele, mucoase şi este bine tolerată la aplicaţiile bucale.

Glicerina inactivează: penicilina, bacitracina, tiamina ş. a.

– *Vinul* este un solvent cu proprietăţi crescute de solubilizare datorită conţinutului în apă, alcool, acid tartric ş. a.

Vinul utilizat la prepararea vinurilor medicamentoase trebuie să aibă un conţinut alcoolic de 12–16 %. Când procentul de alcool este mai mic, vinul se alterează repede şi nu mai este corespunzător.

– *Oţetul* este un solvent utilizat mai rar la prepararea medicamentelor; are aceeaşi compoziţie ca şi vinul cu excepţia alcoolului care este înlocuit cu acid acetic. Concentraţia în acid acetic trebuie să fie cuprinsă între 6–9 %. Este un solvent care îmbină calităţile de solubilizare ale apei cu cele ale acidului acetic.

– *Glicoli şi derivaţi.* Glicolii sunt alcooli dihidrici, ce conţin în moleculele lor două grupe – OH. Sunt glicoli alfa, beta, gama, după poziţia celor doi OH.

Sunt solvenţi buni pentru: materii colorante, unele gume şi rezine, uleiuri volatile ş. a.

Din cauza unei oarecare toxicităţi, nu se folosesc la administrarea per orală. Toxicitatea glicolilor în ordinea lor crescândă este: propilenglicolul, trietilenglicolul, dietilenglicolul, etilenglicolul, eterul monoetilic al dietilenglicolului.

Glicolii şi derivaţii sunt folosiţi îndeosebi în cosmetică.

Metilglicolul este denumit metilcelsolv cu formula $HO–CH_2–CH_2–OCH_3$, este cel mai folosit dintre eterii glicolului. Este miscibil cu apa, alcoolul, hidrocarburile aromate. Este solvent pentru

uleiurile volatile şi rezine.

Etilglicolul $HO–CH_2–CH_2–O–C_2H_5$ este denumit etoxietanol. Este un lichid incolor cu miros slab de fructe, miscibil cu apa, alcoolul, cloroformul şi eterul. Este folosit ca solvent pentru extractele de Piretru şi agent de dispersie în preparatele cosmetice.

Butilglicolul are formula $HO–CH_2–CH_2–O–(CH_2)_3–CH_3$ şi este denumit butilcelsolv. Este solubil în apă, uleiuri minerale şi este folosit ca solvent pentru răşini, gume ş. a.

Etilenglicolul cu formula $HO–CH_2–CH_2–OH$, este lichid incolor foarte higroscopic, miscibil în toate proporţiile cu apa, alcoolul, glicerina, acetona. Etilenglicolul dizolvă: ceara, uleiurile volatile, rezine, coloranţi ş. a. Nu se administrează la preparatele per orale.

Propilenglicolul, cu formula $CH_3–CH(OH)–CH_2–OH$, este un lichid incolor cu vâscozitate crescută, miscibil cu apa, alcoolul etilic, glicerina, acetona, cloroformul, eterul etilic şi nemiscibil cu: uleiurile fixe şi uleiul de parafină. Este un bun solvent pentru: cloramfenicol, uleiuri volatile, clortetraciclina, cloromicetina, sulfamide, alcaloizi bază, anestezina, mentol, timol, unele vitamine din grupul B, hormoni ş. a. Propilenglicolul este un solvent folosit la substanţele uşor hidrolizabile în apă (luminalul sodic ş. a.) şi la cele uşor oxidabile în apă (adrenalina). Propilenglicolul are o toxicitate redusă şi efect antiseptic sub formă de aerosoli la dezinfectarea încăperilor aglomerate.

– *Polietilenglicolii* au sinonime: Scurol, Lutrol, Carbowax, Supobasin, Supofarm, Cremolan, Macrogola (FR X) şi mai frecvent P. E. G., dependent de firma producătoare.

Polietilenglicolii au formula generală:

$HOCH_2–(CH_2–O–CH_2)_n–CH_2\ OH$.

Valoarea lui n variază de la 3 la 200.

Greutatea moleculară medie este indicată prin cifrele adăugate după denumirea produsului şi variază între 200–150000. Compuşii cu greutate moleculară până la 700 sunt lichide vâscoase, netoxice şi neiritante, iar cei peste 700 sunt semisolizi sau solizi, asemănători cu ceara.

Polietilenglicolii sunt solubili în apă distilată şi nu hidrolizează.

Polietilenglicolii 300 şi 400 sunt lichizi care dizolvă: cloramfenicol, oxitetraciclina, anestezina, acidul salicilic, nitrofurazona, hidrocortizonul, sulfamide ş. a. Capacitatea de solubilizare este mai mare decât la apă şi alcool.

P. E. G. lichide sunt miscibile cu: apa, alcoolul, acetona, glicolii, insolubile în eter şi hidrocarburi alifatice. Deşi sunt inofensivi din punct de vedere fiziologic, sunt solvenţi utilizaţi la preparatele de uz extern.

Polietilenglicolii au o serie de incompatibilităţi manifestate prin: modificări de consistenţă, producere de coloraţii, de precipitate, reducerea activităţii terapeutice a substanţelor active. Astfel, menţionăm incompatibilităţile cu: acidul acetilsalicilic, acidul salicilic, aminofenazona, săruri de argint, ioduri, tanin, materii plastice, sulfamidele se colorează fără pierderea activităţii, teofilina şi derivaţi.

Polietilenglicolii dizolvă ambalajele de celuloid, umflă şi îngroaşă clorura de polivinil, influenţează rezinele pe bază de uree şi formol.

– *Cetonele* sunt mai puţin polare decât alcoolii. Cetonele cu număr mai mic de atomi de carbon sunt hidrofile şi pot dizolva substanţe cu oarecare hidrofilie. Cetonele superioare sunt solvenţi buni pentru uleiuri, rezine ş. a.

Acetona este neutră şi miscibilă cu apa în orice proporţie. Toleranţa biologică a acetonei este redusă, fiind iritantă pe mucoase, produce iritaţii ale bronhiilor şi dureri de cap.

6.2.2.2. Solvenţi nepolari utilizaţi la prepararea soluţiilor farmaceutice

Din această categorie, solvenţii mai des utilizaţi sunt: uleiurile vegetale, parafina lichidă, eterul etilic, cloroformul şi benzenul.

– *Uleiurile vegetale* utilizate la prepararea soluţiilor uleioase medicamentoase sunt de: floarea-soarelui, soia, germeni de porumb, măsline, migdale, sesam, dovleac, rapiţă, arahide, mac, piersic. Au calităţile de buni solubilizanţi ai următoarelor substanţe active: esenţe volatile, fenoli, acizi aromatici, amine, alcaloizi bază, iod, fosfor, camfor, alcooli, esteri aromatici ş. a.

Uleiurile utilizate ca solvenţi medicamentoşi trebuie să fie limpezi, de culoare galben deschis, cu miros şi gust caracteristic, fără miros particular (rânced) şi cu limită redusă de acizi graşi liberi.

Uleiul de floarea-soarelui neutralizat (Helianthi oleum neutralizatum). F. R. X dă indicele de aciditate de cel mult 0,2. Conţine un procent mare de gliceride ale acidului linolic cu duble legături, din care cauză rîncezeşte uşor. Este folosit la prepararea uleiurilor medicamentoase obţinute prin dizolvare sau macerare şi pot fi administrate în aplicaţii locale la: ureche, ochi, nas, loţiuni dermatologice şi cosmetice. Poate fi utilizat şi la administrare parenterală; injectabil sau în perfuzii.

Uleiul de măsline are gliceride ale acidului linolic într-un procent mai scăzut şi rîncezeşte mai greu. Are o bună toleranţă biologică atât la aplicaţia locală, cât şi la administrarea parenterală.

Uleiul de ricin, datorită acidului ricinoleic, este un solvent mai bun decât alte uleiuri vegetale şi are o toleranţă biologică mai bună. Ar proprietăţi reduse emulsionante şi se aplică pe mucoase. Dizolvă hormonii steroizi: progesteron, testosteron, valeriant de estradiol.

Uleiurile de: sesam, dovleac, bumbac, arahide, sâmburi de persică sunt - buni solvenţi, însă au aplicaţii mai restrânse în tehnologia farmaceutică naţională, din cauza deficienţei în acces. La acestea, compoziţia poate varia în limite largi.

– *Oleatul de etil* este un lichid asemănător uleiurilor vegetale, cu vâscozitate mai redusă şi cu proprietăţi dizolvante remarcabile. Se absoarbe uşor, substanţa activă este cedată cu uşurinţă şi nu produce reacţii locale nici la administrarea parenterală. Prezintă tendinţă mare de rîncezire.

– *Carbonatul de etil* are formula C_2H_5–OCO–O–C_2H5, este un bun solvent al eritromicinei. Interacţionează cu materialele plastice (polistirenul), degradându-le.

– *Miristatul de izopropil* este un bun solvent pentru dizolvarea hormonilor estrogeni. În prezenţa alcoolului, are o putere dizolvantă mai mare.

– *Benzoatul de etil* este folosit în proporţie de 5–10 % în uleiuri vegetale la care le măreşte capacitatea de dizolvare. La administrarea parenterală a demonstrat o bună toleranţă biologică.

– *Benzoatul de benzil* scade vâscozitatea unor uleiuri vegetale şi le măreşte considerabil capacitatea de solubilizare. Are şi proprietăţi paraziticide în scabie.

– *Eterul etilic* este un solvent nepolar care se amestecă în orice proporţie cu: alcoolul, cloroformul, benzenul şi uleiurile grase. Dizolvă alcaloizii baze, camforul, mentolul, filicina, uleiurile volatile ş. a. Prin asociere cu alcoolul se poate imprima o oarecare polaritate.

– *Cloroformul* este un bun solvent pentru: grăsimi, uleiuri volatile, ceară, alcaloizi baze. Se amestecă în orice proporţie cu: alcoolul, benzenul, tetraclorura de carbon. Nu este inflamabil.

– *Uleiul deparafină* este un amestec de hidrocarburi lichide obţinut la distilarea petrolului. Dizolvă aproximativ aceleaşi substanţe ca şi uleiurile vegetale însă prezintă dezavantajul unei resorbţii diminuate. Nu rânceze şte prin conservare.

– *Benzenul* este un solvent folosit mai rar la unele preparate de uz extern pentru buna capacitate de solubilizare a: grăsimilor, rezinelor ş. a. Este mai frecvent utilizat în industria extractivă la degresarea unor droguri vegetale.

Ca şi alte hidrocarburi aromatice, benzenul provoacă paralizia sistemului nervos central, este iritant pentru piele. Inhalat, produce ameţeli, dispnee, leziuni ulcerative ale cavităţii bucale şi faringelui.

6.3. Prepararea soluţiilor farmaceutice

La prepararea soluţiilor farmaceutice, trebuie să se ţină seama de o serie de factori: caracterele structurale, proprietăţile acido-bazice, viteza de dizolvare, toxicitatea, stabilitatea, disponibilitatea substanţelor active, precum şi de caracterele structurale, pH-ul, vâscozitatea solventului şi agreabilitatea produsului de către bolnavi.

Prepararea soluţiilor comportă mai multe faze de lucru. Una dintre acestea este operaţia de dizolvare care poate fi totală sau parţială în cazul extracţiei.

6.3.1. Dizolvarea

Operația prin care una sau mai multe substanțe solubile sunt dispersate omogen până la dimensiuni moleculare într-un dizolvant se numeşte dizolvare, iar lichidul omogen rezultat se numeşte soluție. Substanța se consideră dizolvată dacă lichidul examinat cu ochiul liber nu conține particule de substanță nedivizate. Urmele de impurități mecanice se trec cu vederea, în anumite limite, dacă soluția corespunde etalonului de transparență şi dacă după 60 minute, aceste impurități se separă fără a forma un reziduu vizibil.

Explicarea (mecanismul) fenomenului de dizolvare se bazează pe teorii de ordin fizic sau fizico-chimic. Este cert că atunci când se introduce o substanță solidă într-un solvent în care se poate dizolva, încep să se desprindă treptat de pe suprafața sa molecule sau ioni care difuzează printre moleculele solventului, constituind un sistem morfic omogen; înseamnă că are loc desfacerea forțelor care țin legate moleculele sau ionii unei substanțe; desfacerea provocată de solvent prezintă o forță mai mare de atracție decât forța care ține legate între ele particulele substanței de dizolvat.

Dizolvarea se produce prin ionizare în cazul sărurilor anorganice sau prin polaritate în cazul substanțelor organice.

Prin ionizare, dizolvarea se efectuează prin disocierea în ioni a particulelor încărcate electric.

Prin polaritate dizolvarea se efectuează prin afinitatea dintre componente, ea fiind specifică substanțelor de natură organică care sunt constituite, în general, din două tipuri principale de grupări funcționale: polare şi grupări hidrofobe. În acest caz dizolvarea este condiționată de raportul care există între hidrofilia şi hidrofobia moleculelor. Dacă predomină gruparea polară, substanțele se dizolvă cu solvenți polari, iar când predomină cea hidrofobă, se dizolvă în solvenți nepolari.

Se poate spune astfel, că natura chimică a substanței active şi a solventului este un factor determinant în procesul dizolvării.

Când nu este asemănare de structură chimică între solvent şi substanța de dizolvat, se produc legături chimice slabe între moleculele componentelor soluției, fenomen cunoscut sub numele de *solvatare.* Are loc o combinație chimică care se realizează pe seama

caracterului nesaturat, coordinativ al atomilor de oxigen, ce dispun de perechi de electroni neparticipanţi, susceptibili de a fi folosiţi ca valenţe secundare. Când solventul este apa - se numeşte hidratare. Procesul de trecere în soluţie nu se face pentru întreaga cantitate de substanţă de dizolvat, se stabileşte la un moment dat un echilibru dinamic între substanţa rămasă nedizolvată şi soluţia devenită saturată.

Miscibilitatea lichidelor este un proces de dizolvare a unor lichide în altele. În cazul lichidelor a căror natură nu permite apariţia legăturilor de valenţe slabe când presiunile interne sunt mult diferite, miscibilitatea nu are loc.

Viteza de dizolvare poate fi exprimată prin relaţia: Noyes şi Whitney (1897) (4).

$$V = \frac{d_c}{D_1} = \frac{DS}{\delta}\left(C_s - C_1\right) \quad (6.1)$$

unde:

V = viteza de dizolvare;

d_c = gradientul de concentraţie;

D_1 = coeficientul de difuziune al substanţei dizolvate;

S = suprafaţa de contact solvat-solvent;

C_s = concentraţia la saturare;

C_1 = concentraţia la timpul t de la începutul dizolvării;

δ = grosimea stratului de difuziune.

Există formule mai complexe care ţin cont de fenomenele care se petrec la suprafaţă. După legea de difuziune a lui Fick, de exemplu, raportul între coeficientul de difuziune a substanţei şi δ va fi egal cu D/h. v. Unde v este volumul de lichid, D este coeficientul de difuziune care este proporţional cu temperatura, invers proporţional cu vâscozitatea şi h este grosimea stratului de difuziune care este în funcţie de agitare.

Factorii care influenţează dizolvarea

Din analiza formulelor care exprimă viteza de dizolvare rezultă că acest fenomen este influenţat de următorii factori:

1. *Natura şi caracterele structurale ale substanţelor şi solvenţilor,* acest aspect rezultă clar din mecanismul fenomenului de dizolvare;

2. *Raportul dintre cantitatea de substanţă dizolvată şi dizolvant;* acest raport este mai evident exprimat în legea lui Fick, unde viteza de dizolvare este direct proporţională cu volumul de solvent în care are loc dizolvarea.

3. Starea de agregare a substanţelor şi polimorfismul

În general substanţele cristaline sunt mai solubile decât cele amorfe. Sunt şi excepţii: de exemplu anhidrida arsenioasă amorfa este mai solubilă decât cea cristalină, fapt de care se ţine seama în tehnica de preparare a soluţiei de netaarsenit de potasiu.

4. *Suprafaţa de contact* dintre substanţă şi solvent joacă un rol important aşa cum reiese din relaţia care exprimă viteza de dizolvare. De aceea substanţele se pulverizează fin, înainte de dizolvare.

5. Difuziunea substanţei de dizolvat

Pentru a mări viteza de dizolvare este necesar ca difuziunea să fie accelerată. Prin agitare, viteza de dizolvare creşte, deoarece se modifică repartizarea concentraţiilor în volumul total de soluţie. Difuziunea se accelerează prin agitare sau prin încălzire. Difuziunea mai poate fi accelerată, în cazul când dispersiile sunt greu difuzibile, prin dizolvarea „per descensum" numită şi metodă de dizolvare circulantă. Aceasta se execută fie presărând substanţa pe suprafaţa lichidului, fie suspendând-o într-un săculeţ de tifon sau pânză, care se menţine la suprafaţa solventului. Lichidul de la suprafaţă, aflat în contact cu substanţa, dizolvă o parte din ea formând o soluţie saturată. Aceasta devine mai densă şi, intervenind forţa gravitaţională, se deplasează către fundul vasului. În acelaşi timp, solventul neîncărcat sau mai puţin încărcat îi ia locul şi dizolvă noi porţiuni de substanţă. Metoda se aplică la prepararea siropurilor în industrie şi la obţinerea soluţiilor coloidale care difuzează greu, de tipul sărurilor coloidale de argint.

În mod obişnuit agitarea se face cu ajutorul agitatoarelor mecanice.

În farmacie este utilizat agitatorul electromagnetic (fig.6.1.), iar în industria farmaceutică sunt utilizate agitatoare a căror parte

activă au diferite forme: ancoră, palete orientate orizontal şi vertical (fig.6.2.). Sunt acţionate electric.

În cazul lichidelor uşor oxidabile la aer, se recurge la agitarea prin barbotarea unui gaz inert (CO_9 şi N_2) care prin curenţii pe care-i produce agită amestecul; gazul trebuie să intre cu presiune suficientă pentru a învinge puterea hidrostatică a stratului de lichid de amestecat.

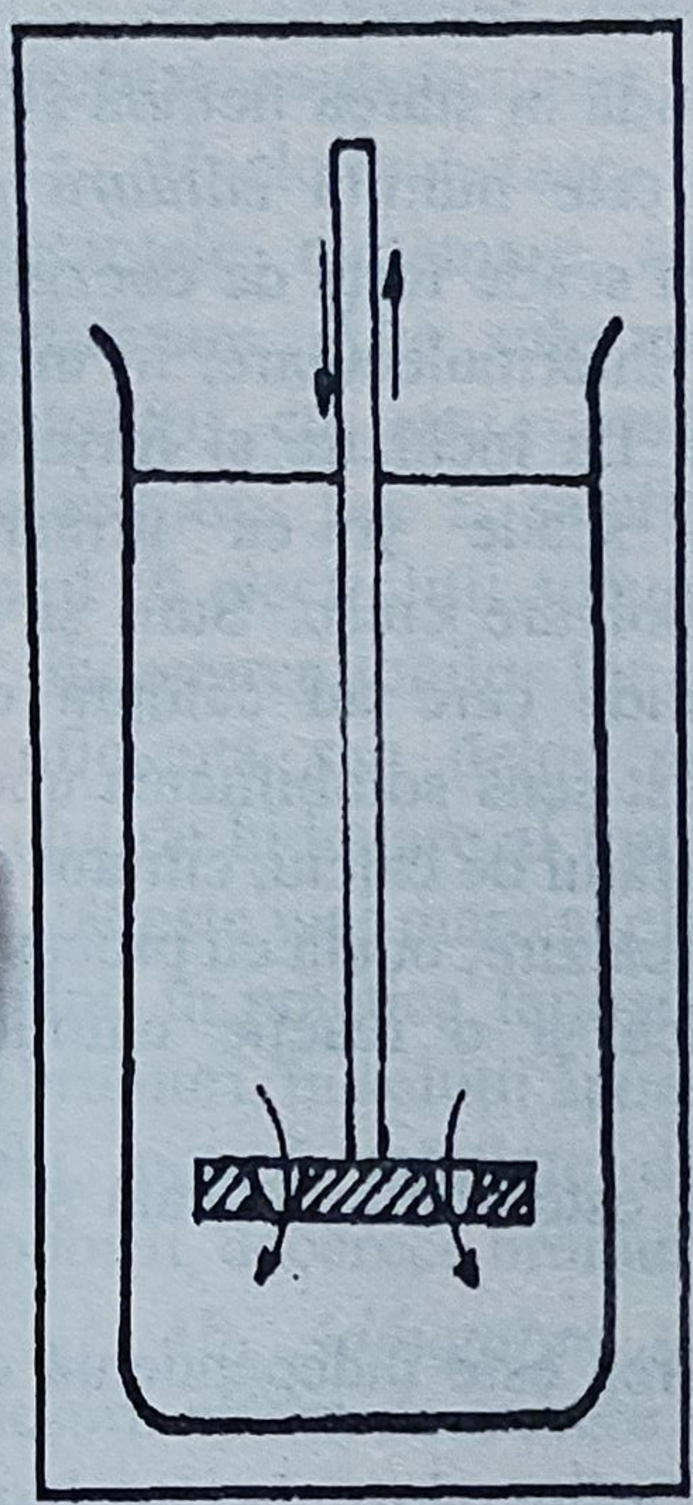


Fig 6.1 Agitator electromagnetic

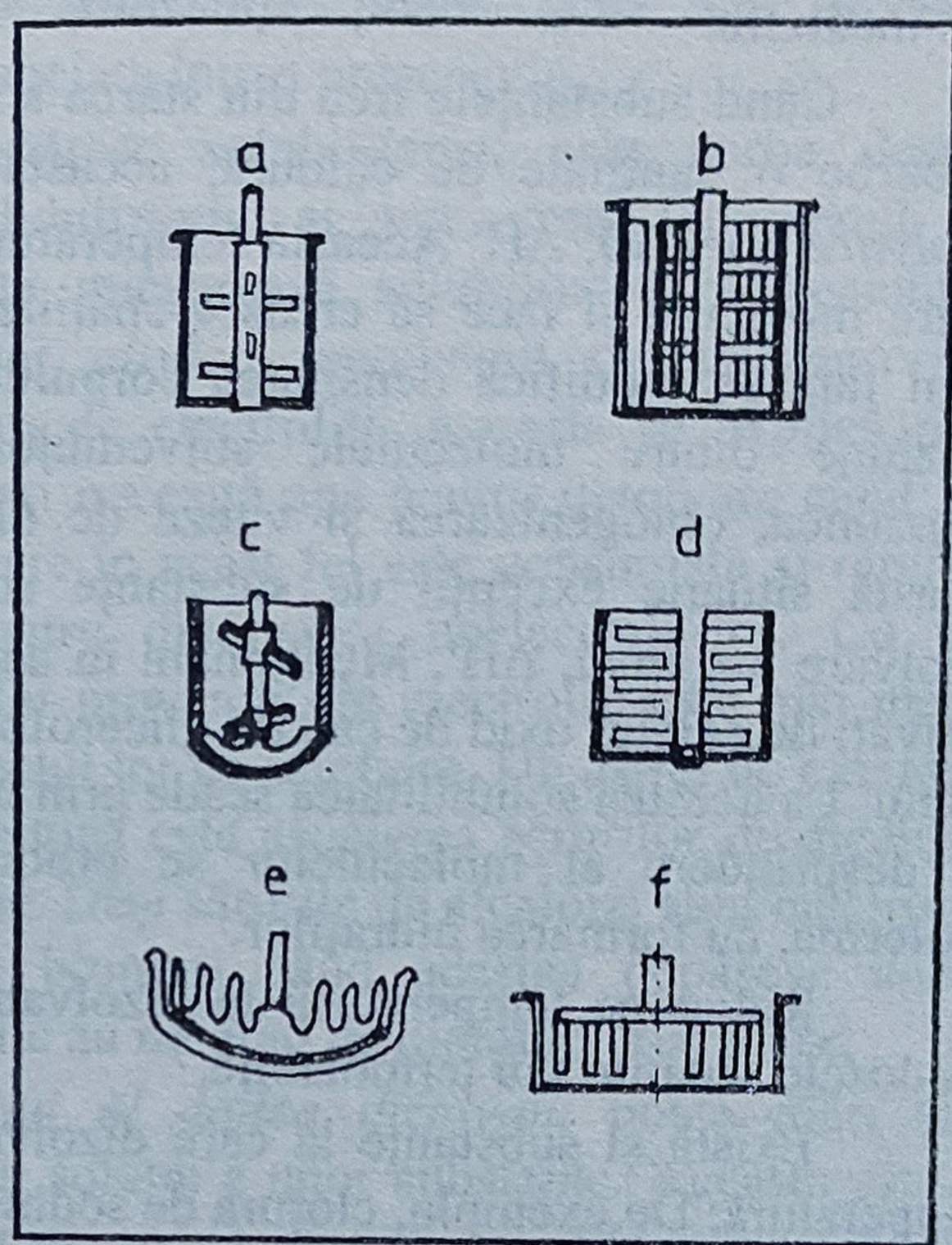


Fig.6.2. Tipuri de palete pentru agitatoare electrice

6. *Temperatura* este un alt factor care influenţează dizolvarea.

Ecuaţia van't Hoff dă relaţia între solubilitatea la saturaţie, Ks şi temperatura în grade absolute:

$$\frac{d.\log K_s}{dT} = \frac{\Delta H'}{2,3.\ RT^2} \quad (6.2)$$

Unde:

R = constanta gazelor

AH' = căldură de dizolvare pozitivă

În general, cu cât temperatura creşte şi solubilitatea, respectiv viteza de dizolvare cresc.

Când substanțele se dizolvă mai uşor prin încălzire, fără să se transforme, iar prin răcire nu se separă, dizolvarea poate fi ajutată prin încălzire.

Când substanțele trec din starea solidă în starea lichidă şi se absoarbe o cantitate de căldură, aceasta este numită *căldură de dizolvare pozitivă,* ΔH' Această temperatură scade forța de coeziune dintre molecule şi face să crească spațiile intermoleculare, în urma cărui fapt se modifică densitatea corpului. La încălzire şi forța de coeziune dintre moleculele solventului scade şi ca urmare: difuziunea, omogenizarea şi viteza de dizolvare cresc. Sunt şi în această situație excepții de substanțe solide care au căldura de dizolvare negativă, ΔH'. Menționăm în acest sens solubilitatea unor derivați de calciu: oxid de calciu, glicerofosfatul de calciu, citratul de calciu. La acestea solubilitatea scade prin încălzire; odată cu procesul de desprindere al moleculelor se produce şi o reacție chimică exotermă, cu formarea hidraților.

Ridicarea temperaturii la dizolvare este contraindicată şi la produsele volatile sau termolabile.

Există şi substanțe la care dizolvarea este independentă de temperatură. De exemplu, clorura de sodiu.

Cunoaşterea solubilității substanțelor medicamentoase în apă şi în alți solvenți uzuali în funcție de temperatură, constituie o problemă fundamentală pentru practica farmaceutică, atât pentru latura preparativă cât şi pentru procesul depozitării preparatelor.

7. *Constanta dielectrică* a solventului indică uşurința cu care acesta poate separa doi ioni încărcați opus. Cu cât un solvent este mai polar, cu atât are o constantă dielectrică mai mare. Solubilitatea unei substanțe este diferită în solvenții care au constante dielectrice diferite, dar solubilitatea maximă în orice solvent sau amestecuri de solvenți se produce la aceeaşi valoare a constantei dielectrice a solventului sau amestecului de solvenți.

8. *pH-ul* influențează solubilitatea şi viteza de dizolvare.

Unele substanțe sunt solubile în mediu - mai mult sau mai puțin alcalin: aspirina, teofilina, teobromina, sulfamidele, barbituricele ş. a. ; altele sunt mai solubile în mediu acid: alcaloizii bază, fosfatul tricalcic, anestezina, xilina ş. a.

Substanțele care nu reacționează cu acizii sau cu bazele sunt influențate foarte puțin sau deloc, la dizolvarea lor, de variațiile de pH.

9. *Prezența altor substanțe* poate mări sau micşora solubilitatea substanțelor asociate într-o prescripție.

Unele substanțe măresc solubilitatea; este vorba despre substanțele ajutătoare solubilizante şi vor crea fenomenul de solubilizare. Alte substanțe micşorează solubilitatea; de exemplu electroliții cu ioni comuni produc fenomenul de salefiere sau neelectroliții pot fi salefiați de electroliți. Aceasta se explică prin faptul că electroliții adăugați necesită apă pentru dizolvare când are loc hidratarea ionilor lor care în acest fel este consumată şi rămâne insuficientă sau deloc pentru dizolvarea neelectroliților. Cu cât gradul de hidratare al ionilor proveniți din electroliți este mai mare, cu atât este mai mare şi efectul lor de salefiere. Un astfel de exemplu întâlnit în practica farmaceutică este asocierea sărurilor de alcaloizi cu bromuri, în soluții apoase. Deşi sărurile de alcaloizi sunt electroliți slabi, pot fi salefiate de bromuri când acestea depăşesc unele proporții, deoarece bromurile au un grad de hidratare mai mare.

10. *Adăugarea unui al doilea dizolvant* poate mări sau micşora viteza de trecere în soluție a unor substanțe. Aceasta este o problemă a cosolvenților care se va discuta în cadrul solubilizării (6.3.2.).

11. Influența modului de preparare.

Sub acest aspect, metodele de dizolvare se împart în două grupe:

– dizolvarea totală sau completă;

– dizolvarea incompletă sau extractivă.

În prima metodă, substanța trece total în solvent, când se obțin diferite soluții: poțiuni, soluții injectabile, colire, soluții alcoolice, soluții uleioase, siropuri ş. a.

În soluția extractivă se dizolvă numai anumiți principii activi, separându-le de reziduu numit şi substanță balast. Prin

extracție se prepară infuzii, macerate, decocturi, tincturi, extracte, uleiuri medicamentoase ş. a.

12. *Ordinea de dizolvare a substanțelor* nu este indiferentă. În cazul soluțiilor simple, în recipientul tarat se pune substanță, apoi dizolvantul; aceasta nu este posibil când substanța solidă aderă de pereții vasului. Aderarea şi aglomerarea substanțelor încetinesc dizolvarea. În acest caz se pune mai întâi solventul, iar în cazul coloizilor se face dizolvarea „per descensum". În cazul soluțiilor compuse, substanțele se adaugă, ținând seama de solubilitatea lor, de regulă, în ordinea crescândă a cantităților.

Ordinea de dizolvare se schimbă dacă proprietățile fizico-chimice ale substanțelor cer acest lucru. De exemplu, în următoarea rețetă:

clorhidrat de codeină. . . . . .0,30 g
luminal sodic. . . . . .0,50 g
bromură de sodiu
bromură de potasiu .... .10,00 g
apă la. . . . . .300,00 g
M. f. sol. D. S. Intern 3 x 1 linguriță/zi.

Dacă peste soluția de codeină se aduce luminalul, va precipita codeina bază. Dacă peste soluția de bromuri se aduce clorhidratul de codeină, va precipita codeina datorită salefierii.

Dacă însă se vor dizolva separat, fiecare component într-o porțiune de apă, şi dacă peste soluția de bromuri se aduce soluția de luminal sodic şi apoi cea de codeină, nu mai are loc reacția de precipitare.

Din cele arătate anterior rezultă că prin dizolvare se înțelege mecanismul prin care solventul şi solvatul tind în mod natural să-şi micşoreze diferențierile în proprietățile lor intrinsece pentru a forma o soluție.

6.3.2. Solubilizarea

Solubilizarea este o operație farmaceutică frecvent utilizată în scopul de a aduce în soluție substanțele medicamentoase insolubile sau greu solubile cu ajutorul unor substanțe adjuvante sau agenți de solubilizare.

Solubilizarea este un fenomen forțat de „trecere în soluție" a unor substanțe greu solubile prin intervenția unor substanțe intermediare.

M. C. Bain şi Hutchinson au fost primii care au emis termenul de solubilizare, înțelegând prin acest procedeu posibilitatea de „a trece în soluție" substanțe insolubile în apă, sub formă de dispersie apoasă ultramicroeterogenă. Aceasta reprezentând mecanismul solubilizării micelare, explicată mai târziu.

După mecanismul de acțiune al substanței intermediare care facilitează „trecerea în soluție", se disting 4 metode de solubilizare:

1. solubilizarea substanței greu solubile prin modificarea pH-ului;
2. solubilizarea prin formarea de complecşi moleculari;
3. solubilizarea micelară;
4. solubilizarea prin modificări aduse solventului (cu substanțe hidrotrope şi/sau cu sistem de cosolvenți).

Ținând seama de diferitele modalități de realizare ale acestui fenomen, prin solubilizare se înțelege prepararea unei soluții stabile din punct de vedere termodinamic, dintr-o substanță insolubilă sau puțin solubilă într-un solvent dat, prin introducerea unuia sau a mai multor coadjuvanți, prin modificări aduse solventului sau substanței de dizolvat (5).

6.3.2.1. Solubilizarea substanței greu solubile prin modificarea pH-ului

Solubilizarea prin modificarea. pH-ului se aplică numai în cazurile în care acțiunea terapeutică a substanței medicamentoase nu este modificată. Astfel, acidul salicilic utilizat pentru proprietățile antimicotice şi cheratolitice, nu va fi transformat cu ajutorul hidroxidului de sodiu în salicilat de sodiu solubil, deoarece are o acțiune terapeutică total diferită. De asemenea, hidroxidul de aluminiu, oxidul de magneziu, utilizați în tratamentul afecțiunilor gastrice, nu se vor transforma în săruri solubile, deoarece îşi modifică acțiunea terapeutică.

Această metodă constă în transformarea substanțelor greu solubile cu caracter acid sau alcalin, în săruri solubile.

Alegerea acidului sau bazei pentru solubilizare se face, de la

caz la caz, ținând seama nu numai de formarea unei sări cu o bună solubilitate, dar şi de compatibilitatea cu celelalte componente ale rețetei, calea de administrare şi toleranța produsului.

În cazul preparatelor pentru uz intern se utilizează următorii acizi: acidul clorhidric, acidul tartric, acidul citric, acidul ascorbic, acidul fosforic, iar pentru cele de uz extern se adaugă acidul boric, la soluții apoase şi acidul oleic la soluțiile uleioase. Când mediul de dispersie este uleiul, se recurge la acidul oleic, mai rar la acidul stearic.

Dintre substanțele cu caracter bazic se folosesc: hidroxidul de sodiu, hidroxidul de amoniu, bicarbonatul de sodiu, carbonatul de sodiu (în special pentru medicamentele care se aplică pe mucoase), fosfatul disodic, trietanolamina, etilenamina, etilendiamina ş. a.

Ceea ce caracterizează acest mecanism de solubilizare este faptul că proporțiile de substanțe care se asociază pentru a forma combinații solubile trebuie să fie stoechiometrice, iar energia compusului format este suma energiilor legăturilor secundare.

Exemple de solubilizare prin modificarea pH-ului

Solubilizarea tetraciclinelor şi a derivaților fenotiazinici necesită un pH puternic acid pentru menținerea lor în soluție, iar pentru sulfatiazol şi luminal este necesară o alcalinizare însemnată a mediului la pH 9-11.

Adrenalina trece în soluție apoasă cu ajutorul acidului clorhidric sau cu acidul tartric care îi conferă în acelaşi timp şi o stabilitate mai mare.

Anestezina se solubilizează cu acid clorhidric adăugat în cantitate stoechiometrică.

Aspirina în prezența bicarbonatului de sodiu trece în sarea de sodiu, solubilă. Stabilitatea aspirinei sodice este mai redusă deoarece hidroliza în acest caz este mai rapidă. Perioada de înjumătățire prin hidroliză a aspirinatului de sodiu este de aproximativ o săptămână, timp în care medicamentul magistral se consumă.

Alcaloizii bază trec sub formă de săruri uşor solubile în apă în prezența acizilor anorganici: clorhidric, sulfuric, fosforic.

Un alt exemplu este solubilizarea cloramfenicolului cu sistemul acid boric-borax, tampon alcalin la pH 8–8,6, când se realizează solubilizarea cloramfenicolului până la 1 % (6). Cercetări

recente (6) au solubilizat Rifampicina cu trietanolomină, Borax, iar soluțiile realizate sunt bine tolerate de conjunctiva şi corneea cobaiului. (6).

6.3.2.2. Solubilizarea prin formare de complecşi moleculari

La utilizarea acestui procedeu, de formare a unor complecşi trebuie avut în vedere faptul că substanțele solubilizate prin acest mecanism să nu-şi modifice proprietățile farmacodinamice.

Formarea de complecşi solubili se poate realiza prin asocierea unor substanțe medicamentoase greu solubile cu alte substanțe medicamentoase sau cu substanțe auxiliare.

Mecanismul de acțiune constă în donarea şi acceptarea de electroni între moleculele care se asociază, precum şi între molecule donoare de electroni şi cele acceptoare de protoni - acesta din urmă este mai frecvent întâlnit (8).

În cadrul complecşilor moleculari, un loc important îl ocupă cei formați prin intermediul unor sisteme de electroni din molecule cu duble legături sau cu un caracter aromatic, care prezintă atracție electrostatică față de un cation sau polul pozitiv al unei molecule polare. Aşa se explică solubilizarea în apă a unor substanțe medicamentoase aromatice în prezența unor amide sau a polivinilpirolidonei.

Exemple de solubilizare prin formare de complecşi moleculari

La solubilizarea cofeinei cu benzoat sau salicilat de sodiu are loc formarea de complecşi moleculari. Molecula de cofeină greu solubilă formează printr-o legătură ion-dipol, cu anionul benzoat sau salicilat, un complex solubil. Spectrul RMN a complexului cofeină-benzoat şi cofeină-salicilat indică o deplasare evidentă a semnalelor grupărilor metil în special pentru cea din poziția 7; se pare că N din poziția 7 favorizează formarea complexului.

Acidul p-hidroxibenzoic formează cu derivații: etil, propil, (9) şi butil ai teobrominei şi teofilinei, complecşi moleculari solubili.

Solubilitatea în apă a riboflavinei în prezența: cofeinei, teofilinei sau dimetiluracilului în proporție 1:1, este atribuită formării de complecşi (10).

De asemenea complecşii moleculari solubili, realizează acizii

barbiturici cu: derivații pirazolonici, aminofenazona, chinina, atropina ş. a. (11, 12).

Complecşii moleculari solubili, prin legături de hidrogen, se formează între fenobarbital cu mono sau trietanolamina, precum şi la asocierea cu N,N dimetiletanolamina sau cu N-metilglucamina (13).

Fenazona, cofeina şi teofilina, molecule electron donoare, interacționează cu menadiona (moleculă electron acceptoare) şi formează un complex solubil cu stabilitate fotochimică (5).

Foarte frecvent în practica farmaceutică se utilizează solubilizarea iodului în apă prin intermediul iodurii de potasiu când rezultă complexul poliiodat KI_3. Iodul este foarte greu solubil în apă (1 la 3500 părți), însă se solubilizează în soluții concentrate de ioduri alcaline prin formare de poliioduri solubile:

$$I_2 + KI \rightarrow KI_3 \text{ sau } K - I = I = I \text{ sau } K - I \frac{/^{I}}{\backslash_{I}}$$

$$I_2 + 2KI \rightarrow K_2I_4 \text{ sau } \frac{K \backslash}{K /} - I - I = I - I$$

De asemenea, în loțiunea dermatologică de iodură mercurică, la asocierea cu iodură de potasiu are loc formarea unui complex stabil:

$$HgI_2 + 2KI \rightarrow K_2I_4Hg$$

6.3.2.3. Solubilizarea cu tenside

Este cunoscută şi sub numele de solubilizare cu tensioactivi sau inclavare micelară.

Multe substanțe medicamentoase sau greu solubile pot fi solubilizate utilizând substanțe tensioactive, care au proprietatea de a se asocia, formând - la o anumită concentrație - concentrația micelară critică (CMC) - agregate denumite micele. După natura solventului, micelele pot fi de tip hidrofil sau oleofil.

Acest tip de solubilizare duce la obținerea unor soluții apoase, clare sau cel mult opalescente, fără ca structura chimică sau acțiunea medicamentului să sufere vreo modificare.

Agentul de solubilizare, prin structura sa, trebuie să posede calități amfifile; adică atât hidrofile cât şi hidrofobe, să fie capabil să

corecteze atât tensiunea interfacială, cât şi energia de hidratare a solventului, adică să constituie el însuşi o legătură între solvat şi solvent.

Din substanţele tensioactive, cele mai reprezentative sunt: Span-urile, Tween-urile, Brij-urile, Myrj-urile, produsele Tagat ş. a.

Span-urile sunt esteri ai sorbitanului cu acizii graşi: lauric, palmitic, stearic, oleic.

Tween-urile sunt eteri ai Span-urilor cu polietilenglicolii cu formula generală în fig.6.3.

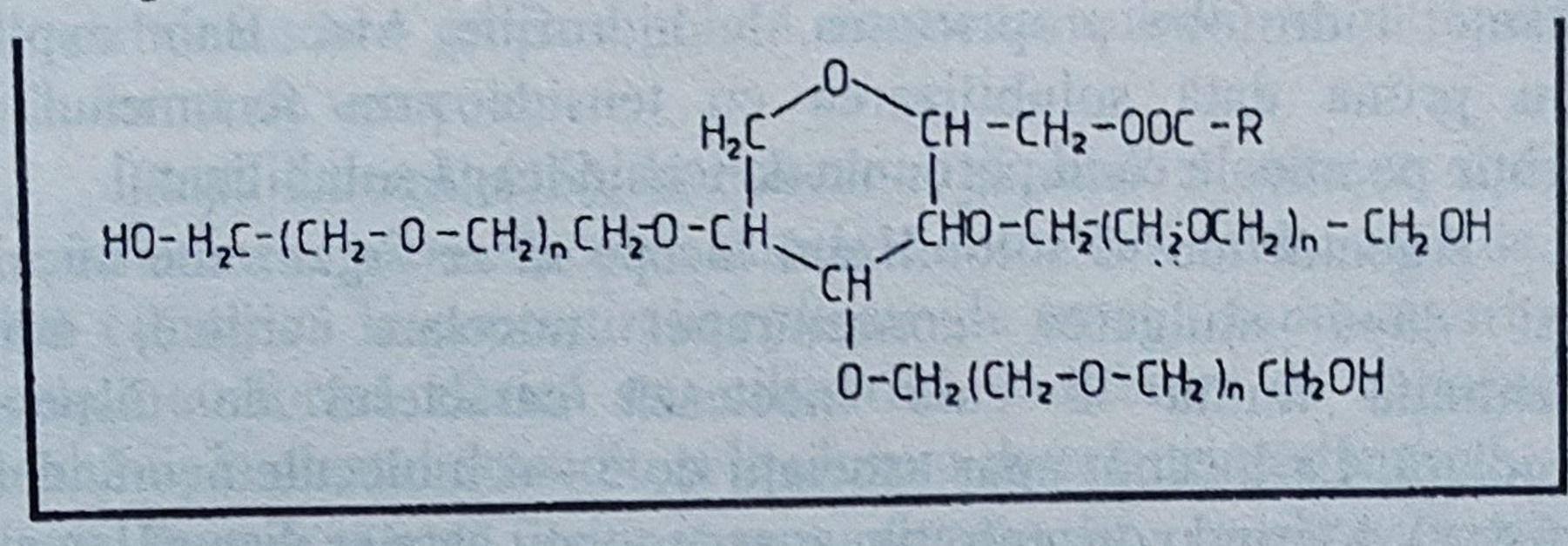


Fig.6.3. Formula generală a Tween-urilor.

R = rest de acid gras (lauric, palmitic, stearic, oleic):

n = factor de polimerizare al catenei polioxietilenglicolului;

În funcţie de aceştia se cunosc:

Tween 20 = polioxientilenglicol sorbitan monolaurat;

Tween 40 = polioxientilenglicol sorbitan monopalmitat;

Tween 60 = polioxietilenglicol sorbitan monostearat;

Tween 80 = polioxietilenglicol sorbitan monooleat.

Tween-urile mai sunt denumite şi „polisorbaţi" sau „sorbimacrogoli". Sunt tenside neionice, la care sorbitanul este copolimerizat cu aproximativ 20 de molecule de oxid de etilen pentru fiecare moleculă. Se prezintă sub formă de lichide vâscoase, limpezi, de culoare galben până la galben-brun, cu miros slab caracteristic şi produc prin agitare o spumă abundentă.

Sunt miscibile cu: apă, alcool, eter, cloroform, uleiuri grase şi practic insolubile în eter de petrol, benzină, parafnă lichidă.

Brij este numele depus pentru o serie de eteri laurici ai polietilenglicolilor. Tipurile mai reprezentative sunt Brij 30 şi Brij 35.

Myrj este numele depus pentru o serie de stearați de polietilenglicol. Mai utilizate sunt tipurile: Myrj 45 și Myrj 52.

Tagat este numele depus pentru unii eteri oleici ai polioxietilenglicolului. Mai reprezentativi pentru solubilizare sunt: Tagat CX și Tagat L_2.

În privința mecanismului solubilizării cu ajutorul Tween-urilor, inițial unii autori au afirmat că solubilizarea unor substanțe greu solubile sau insolubile se explică prin numărul mare de grupări hidrofile care se găsesc în structura lor chimică; acestea imprimă substanței hidrofobe proprietatea de hidrofilie. Mac Bain explică pentru prima dată solubilizarea cu tenside prin fenomenul de adsorbție pe micele când particula de tensid leagă solubilizatul.

Agentul tensid solubilizant începe să se organizeze micelar numai după atingerea concentrației micelare critice, adică concentrația limită la care încetează caracterul de dispersie moleculară. La început apar asociații de 3 - 4 molecule neorânduite (fig.6.4. a). Mărind concentrația, apar asociații care se dispun lamelar (fig.6.4. b), apoi într-un aranjament sferic (fig.6.4. c), iar pe măsură ce asociațiile de molecule se măresc, micelele se alungesc, luând forma unui-tub închis la ambele capete numită micela Debye (fig.6.4.e).

Harkins a dovedit prin analize de raze X, structura micelelor, aranjate cu grupările hidrofile îndreptate spre apă și cu lanțul hidrofob spre interior. Configurația micelelor este determinată de natura tensidului, de temperatură și de concentrația lui: poate avea formele prezentate în fig.6.4., dar pot fi și aranjamente în formă elipsoidală.

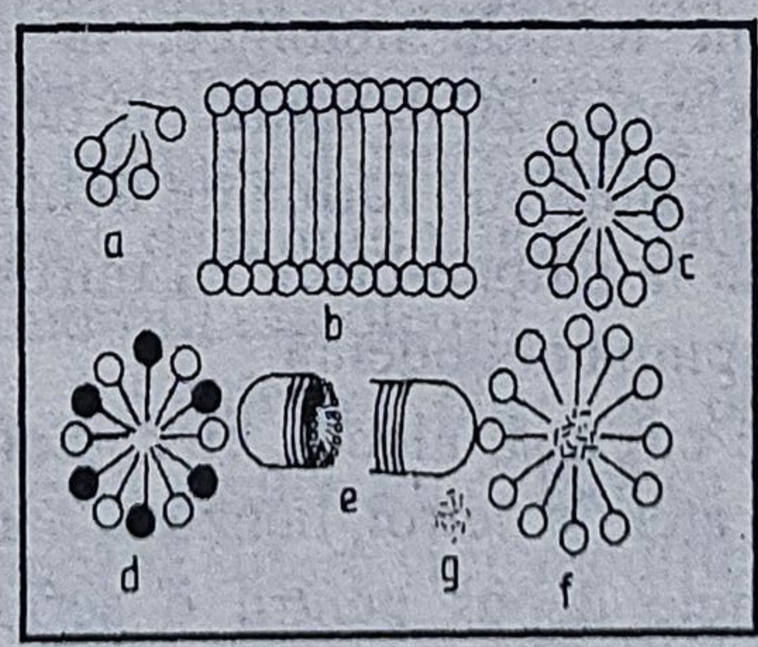


Fig.6.4.

Formarea micelelor şi plasarea substanţei solubilizate: a - început de asociere; b -micelă lamelară; c -micelă sferică; d - micelă tubulară (Debye); e - micelă cu substanţă solubilizată; g - substanţa solubilizată

După Tanford, majoritatea micelelor solubile mici sunt mai degrabă elipsoidale decât sferice (14).

Substanţele macromoleculare amfifile care dispun de un singur lanţ hidrocarbonat la o grupă polară, formează micele de formă sferică şi elipsoidală, în timp ce cele cu două lanţuri hidrocarbonate la o grupare polară, formează micele în două straturi sau în formă de vezicule.

După Luzzati (15), la concentraţii mici se admite o formă apropiată de cea sferică pentru micelele celor mai multe tenside, şi o formă cilindrică la concentraţii ridicate de tensid. Sunt cazuri când micelele au formă sferică sau cilindrică, indiferent de concentraţia tensidului; la oleatul de sodiu şi la clorura de cetiltrimetilamoniu.

Fiecare micelă conţine un nucleu lipofil, o zonă palisadică şi o zonă superficială, iar moleculele substanţei de solubilizat se localizează într-una din zone.

Solubilizarea substanţei medicamentoase insolubile sau greu solubile, în prezenţa tensidelor este însoţită de o micşorare a energiei libere şi deci de o creştere a stabilităţii termodinamice a sistemului.

Mecanismul solubilizării consideră că solubilizarea substanţei lipofile are loc prin plasarea ei în miezul lipofil al micelelor hidrofile, iar în cazul substanţelor insolubile care pe lângă partea lipofilă conţin şi o grupare hidrofilă predominantă, are loc o adsorbţie la suprafaţa micelei. Cu ajutorul Röentgen-difracţiei s-a măsurat grosimea micelei înainte şi după solubilizare. Din diferenţa de grosime se deduce adsorbţia şi absorbţia substanţei greu solubile faţă de micela tensidică.

Solubilizarea substanţelor medicamentoase cu ajutorul tensidelor este determinată de tipul de tensid, natura lui ionică, aşa cum rezultă din tabelul nr.6.1. precum şi de adaosul de electroliţi, glicoli ş. a.

Capacitatea solubilizantă a tensidelor este determinată de valorile lor HLB (hidrophyl–Hpophyl–balance). Valoarea HLB este o caracteristică a tensidelor introdusă de W. C. Griffin şi reprezintă

rezultanta potențialului contrar între lanțul hidrocarbonat hidrofob şi gruparea hidrofilă. La substanțele amfifile scara valorilor HLB este cuprinsă între 1–50. Valorile mai mari indică hidrofilia, iar cele sub 10, lipofilia. Valorile cuprinse între 15–18 sunt corespunzătoare tween-urilor, astfel:

HLB

Tween 60. 14,09

Tween 80. 15,00

Tween 40. 15,6

Tween 20. 16,7

irw;

Cunoaşterea acestor date este importantă pentru alegerea agentului solubilizant şi a cantității sale.

Cantitatea de agent tensioactiv se poate determina cu ajutorul formulei următoare:

X =Y-b

M (6.3)

unde

X = cantitatea de tensid necesară;

Y = cantitatea de substanță solubilizată;

b = coeficient determinat de capacitatea de solubilizare a agentului tensid;

b şi m sunt valori care se iau din anumite tabele.

Tabelul 6.1. Substanțe medicamentoase greu solubile în apă şi tensidul solubilizant

Substanța medicamentoasă	Tensidul	Substanța medicamentoasă	Tensidul
Acid benzoic	a	Iod	n
Acid salicilic	n	Metil prednisolon	n
Aspirina	a,c,n	Metil testosteron	n
Benzocaina	a,c,n	Progesteron	a, n
Cloramfenicol	n	Propionil eritromicina	n
Cholină, derivați	a		
Cortizon acetat	n	Sulfizoxazol	n
Digitoxina	n	Testosteron	a,n
Fenobarbital	n	Tetraciclina	a,c
Fluoromethadona	n	Triamcinolon	a,n

Griseofulvina	n	Tirotricina	n
Hexestrol	n		
Hidrocortizon hemisuccinat	a,n	Vitamina D,E,K	n

Legendă: Tensid anionic (a), cationic (c), neionic (n).

În cazul tensidelor anionice, cantitatea de substanță medicamentoasă solubilizată este proporțională cu lungimea catenei.

În cazul tensidelor cationice, în seria sărurilor de cetilpiridiniu, solubilizarea scade în ordinea: bromuri, cloruri, sulfați, acetați.

În cazul tensidelor neionice, lanțul hidrocarbonat influențează puțin capacitatea solubilizantă, observându-se o ușoară creștere a acesteia, și la creșterea catenei hidrocarbonate prin introducerea unui nucleu de sorbitan, mărește capacitatea solubilizantă.

O cantitate dată de tensid nu poate dizolva decât o anumită cantitate de substanță medicamentoasă insolubilă, denumită concentrație maximă aditivă (C. M. A.), dependentă de natura substanței de solubilizat, de polaritate și de configurația moleculei.

În general, la creșterea temperaturii, crește dimensiunea micelelor și în același timp cantitatea de substanță solubilizată (16, 17). O creștere prea ridicată a temperaturii poate duce la apariția unui punct de tulbureală, la distrucționarea micelei.

Prezența electroliților favorizează solubilizarea (18, 19) pe când neelectroliții pot favoriza sau micșora puterea solubilizantă a tensidului (20). Capacitatea solubilizantă a tensidelor neionice crește în prezența poliolilor: glicerina, sorbitolul. În acest caz are loc formarea de punți de hidrogen în straturi palisadice, însoțită de reticularea micelelor, fenomen cunoscut sub denumirea de „cosolubilizare" (21). În practica farmaceutică: antiseptice de tip fenolic, antiseptice iodate, hormoni steroizi, vitaminele liposolubile (22,23), antibiotice, sulfamide (24), analgezice (25) ș. a. se solubilizează micelar.

Exemple de solubilizare micelară

În practica farmaceutică, solubilizarea micelară este aplicată la obținerea: apelor aromatice, siropurilor, soluțiilor injectabile,

fiolelor buvabile, soluțiilor extractive apoase ş. a.

Vitaminele liposolubile, vitaminele A,D,E,K, se solubilizează în apă cu ajutorul polisorbaților, produselor tip Tagat, cremoforului, şi altor tenside, în diferite condiții de pH, pentru administrare per orală sau parenterală. Se obțin hidrodispersate sub formă de soluții limpezi cu o concentrație mare de vitamine.

La preparatele vitaminice injectabile pe cale intramusculară s-au utilizat ca intermediari de solubilizare, esterii zaharozei cu acizi graşi.

Pentru preparatele per orale de tipul siropurilor şi a picăturilor vitaminizate s-au utilizat polisorbatul 80 în asociere cu: glicerina, zaharoza, sorbitolul când s-au realizat produse cu conținut crescut de vitamina A, palmitat de vitamina D, care pot fi diluate cu apă sau lapte în cadrul vitaminoterapiei infantile.

Palmitatul de vitamina A, vitamina D, şi vitamina D_3 pot fi solubilizate cu ajutorul tensidului Tagat O_2, iar vitamina P cu ajutorul tensidului Tagat L_2.

Biodisponibilitatea acestor preparate este superioară celei înregistrate la preparatele similare uleioase sau tip emulsie.

Hormonii steroizi (prednisona, metilprednisona, fluorometalona) se pot solubiliza în soluții apoase cu Triton 1339; o soluție de 10 % de polisorbat 80 solubilizează 2 mg hidrocortizon/ml.

Cercetări făcute asupra solubilizării cortizonului şi a derivaților de hormoni esterogeni au demonstrat că există posibilități de solubilizare mai bune cu tenside ionogene față de tensidele neionogene tip polisorbați.

Dietilstilbestrolul şi dienestrolul pot fi solubilizați cu polisorbat 80 sau 20.

Substanțele antiseptice (crezol, clorcrezol, clorxilenol, timol, hexaclorofen) pot fi uşor solubilizate cu laurat, ricinoleat sau oleat de potasiu.

Sulfamidele pot fi solubilizate de polietilenglicoli şi de polisorbați.

Diazepamul poate fi solubilizat cu ajutorul unor tenside neionogene de tipul: Brij 35, Span 80, Miglyol.

Spironolactona şi acetatul de flumedroxonă pot fi

solubilizate cu asocierea de tenside: sulfat de dodecil sodiu, bromură de tetradecil trimetil amoniu şi Tween 40.

Antibioticele. Tirotricina este stabilă în soluţie apoasă de tenside cationice şi neionogene. O soluţie izotonică pentru uz topic care conţine 0,05 % tirotricină şi 0,05 % bromură de cetiletildimetilamoniu este stabilă cel puţin un an la temperatura ambiantă.

Asocierea cu tensid a tirotricinei în formă uscată facilitează solubilizarea şi respectiv absorbţia intestinală sau percutană.

Tensidele cationice au efect sinergic cu tirotricina faţă de germenii Grampozitivi şi Gramnegativi. Polisorbatul 80 diminuează activitatea antimicrobiană, pe când tensidul anionic nu are nici un efect.

Cloramfenicolul poate fi solubilizat în concentraţie mai mare decât 0,25 % pentru preparatele de uz topic sau parenteral, cu ajutorul polisorbatului 80.

Palmitatul de cloramfenicol poate fi solubilizat cu ajutorul Tween-ului 60.

Griseofulvina, care are o solubilitate redusă în apă (0,001 g %), se poate solubiliza cu ajutorul laurilsulfatului de sodiu.

În cazul tensidelor anionice, cantitatea de substanţă medicamentoasă solubilizată este proporţională cu lungimea catenei.

În cazul tensidelor cationice, în seria sărurilor de cetilpiridiniu solubilizarea scade în ordinea: bromuri, cloruri, sulfaţi, acetaţi.

În cazul tensidelor neionice, lanţul hidrocarbonat influenţează puţin capacitatea solubilizantă, observându-se o uşoară creştere a acesteia, şi la creşterea catenei hidrocarbonate prin introducerea unui nucleu de sorbitan, măreşte capacitatea solubilizantă.

O cantitate dată de tensid nu poate dizolva decât o anumită cantitate de substanţă medicamentoasă insolubilă, denumită concentraţie maximă aditivă (C. M. A.), dependentă de natura substanţei de solubilizat, de polaritate şi de configuraţia moleculei.

În general, la creşterea temperaturii, creşte dimensiunea micelelor şi în acelaşi timp cantitatea de substanţă solubilizată (16, 17). O creştere prea ridicată a temperaturii poate duce la apariţia unui

punct de tulbureală, la distrucționarea micelei.

Prezența electroliților favorizează solubilizarea (18, 19) pe când neelectroliții pot favoriza sau micșora puterea solubilizantă a tensidului (20). Capacitatea solubilizantă a tensidelor neionice crește în prezența poliolilor: glicerina, sorbitolul. În acest caz are loc formarea de punți de hidrogen în straturi palisadice, însoțită de reticularea micelelor, fenomen cunoscut sub denumirea de „cosolubilizare" (21). În practica farmaceutică: antiseptice de tip fenolic, antiseptice iodate, hormoni steroizi, vitaminele liposolubile (22,23), antibiotice, sulfamide (24), analgezice (25) ș. a. se solubilizează micelar.

Exemple de solubilizare micelară

În practica farmaceutică, solubilizarea micelară este aplicată la obținerea: apelor aromatice, siropurilor, soluțiilor injectabile, fiolelor buvabile, soluțiilor extractive apoase ș. a.

Vitaminele liposolubile, vitaminele A. D. E. K. se solubilizează în apă cu ajutorul polisorbaților, produselor tip Tagat, cremoforului, și altor tenside, în diferite condiții de pH, pentru administrare per orală sau parenterală. Se obțin hidrodispersate sub formă de soluții limpezi cu o concentrație mare de vitamine.

La preparatele vitaminice injectabile pe cale intramusculară s-au utilizat ca intermediari de solubilizare, esterii zaharozei cu acizi grași.

Pentru preparatele per orale de tipul siropurilor și a picăturilor vitaminizate s-au utilizat polisorbatul 80 în asociere cu: glicerina, zaharoza, sorbitolul când s-au realizat produse cu conținut crescut de vitamina A, palmitat de vitamina D, care pot fi diluate cu apă sau lapte în cadrul vitaminoterapiei infantile.

Palmitatul de vitamina A, vitamina D, și vitamina D_3 pot fi solubilizate cu ajutorul tensidului Tagat O_2, iar vitamina P cu ajutorul tensidului Tagat L_2.

Biodisponibilitatea acestor preparate este superioară celei înregistrate la preparatele similare uleioase sau tip emulsie.

Hormonii steroizi (prednisona, metilprednisona, fluorometalona) se pot solubiliza în soluții apoase cu Triton 1339; o soluție de 10 % de polisorbat 80 solubilizează 2 mg hidrocortizon/ml.

Cercetări făcute asupra solubilizării cortizonului şi a derivaţilor de hormoni esterogeni au demonstrat că există posibilităţi de solubilizare mai bune cu tenside ionogene faţă de tensidele neionogene tip polisorbaţi.

Dietilstilbestrolul şi dienestrolul pot fi solubilizaţi cu polisorbat 80 sau 20.

Substanţele antiseptice (crezol, clorcrezol, clorxilenol, timol, hexaclorofen) pot fi uşor solubilizate cu laurat, ricinoleat sau oleat de potasiu.

Sulfamidele pot fi solubilizate de polietilenglicoli şi de polisorbaţi.

Diazepamul poate fi solubilizat cu ajutorul unor tenside neionogene de tipul: Brij 35, Span 80, Miglyol.

Spironolactona şi acetatul de flumedroxonă pot fi solubilizate cu asocierea de tenside: sulfat de dodecil sodiu, bromură de tetradecil trimetil amoniu şi Tween 40.

Antibioticele. Tirotricina este stabilă în soluţie apoasă de tenside cationice şi neionogene. O soluţie izotonică pentru uz topic care conţine.0,05 % tirotricină şi 0,05 % bromură de cetiletildimetilamoniu este stabilă cel puţin un an la temperatura ambiantă.

Asocierea cu tensid a tirotricinei în formă uscată facilitează solubilizarea şi respectiv absorbţia intestinală sau percutană.

Tensidele cationice au efect sinergic cu tirotricina faţă de germenii Grampozitivi şi Gramnegativi. Polisorbatul 80 diminuează activitatea antimicrobiană, pe când tensidul anionic nu are nici un efect.

Cloramfenicolul poate fi solubilizat în concentraţie mai mare decât 0,25 % pentru preparatele de uz topic sau parenteral, cu ajutorul polisorbatului 80.

Palmitatul de cloramfenicol poate fi solubilizat cu ajutorul Tween-ului 60.

Griseofulvina, care are o solubilitate redusă în apă (0,001 g %), se poate solubiliza cu ajutorul laurilsulfatului de sodiu.

Uleiurile eterice. Pot fi solubilizate în apă când se obţin soluţii relativ limpezi, cu ajutorul tensidelor neionice, de preferinţă polisorbat 20 sau 80.

Literatura citează şi alte tenside neionice: Tagat L_2 şi Tagat O_2, cu însemnate calităţi de solubilizare ale principalelor uleiuri volatile utilizate în practica farmaceutică: ulei de bergamot, ulei de lămâie, ulei de eucalipt, ulei de foenicul, ulei de pin, ulei de lavandă, ulei de portocale, ulei de mentă, ulei de tim în concentraţie de 1–2 %.

Mentolul, anetolul şi alţi constituenţi ai uleiurilor eterice se solubilizează bine în polisorbat 20, iar camfora în polisorbat 60 (5).

În general pentru uz intern, concentraţia Tween-urilor este bine să nu depăşească 2–3 % şi să fie folosite cu discernământ deoarece peste aceste concentraţii sunt amare şi iritante.

În ce priveşte toleranţa şi toxicitatea acestor compuşi, cei mai mulţi autori arată că nu au efecte nocive; unii cercetători au demonstrat experimental că Tween-urile produc modificări metabolice care afectează metabolismul lipidic, având efecte şi asupra tensiunii arteriale, precum şi producerea de modificări ale unor componente plasmatice. În acest sens Truhaut atrage atenţia că trebuie să avem o atitudine prudentă faţă de aceşti compuşi, deoarece, deşi nu sunt toxici prin ei însuşi, pot permite o absorbţie de substanţe toxice în organism.

Orientativ DL_{50} la tensidele administrate per oral exprimat în mg/kg, variază în limitele 0,05 – 0,50 pentru cele cationice, 2–8 pentru cele anionice şi 5–50 pentru cele neionice (5). La administrare externă, tensidele cationice produc iritaţii în concentraţie de peste 1 %, cele anionice în concentraţie de 5–20 %, iar cele neionice sunt bine tolerate chiar la concentraţii superioare şi pot produce doar slabe iritaţii cutanate.

Datele experimentale de până acum ne fac să tragem concluzia că Twen-urile pot fi folosite în practica farmaceutică, dar cu prudenţă.

Ca urmare a introducerii polisorbaţilor în practica farmaceutică au fost semnalate o serie de reacţii adverse şi unele incompatibilităţi: gustul amărui, leşios al soluţiilor de uz intern, la cald soluţiile apoase se tulbură, dar se clarifică la rece. De asemenea, s-a semnalat reducerea activităţii conservanţilor, inactivarea streptomicinei, tirotricinei, fenoximetilpenicilinei, bacitracinei, cloramfenicolului, clorhidratului de tetraciclină ş. a. Polisorbatul 80 reduce activitatea antifungică a nipaderivaţilor şi dă complecşi cu

cedare lentă la asocierea cu: clorpromazina, prometazina, ametocaina.

6.3.2.4. Solubilizarea prin modificări aduse solventului

Solubilizarea unor substanţe medicamentoase greu solubile se poate realiza prin modificări aduse solventului cu substanţe hidrotrope sau prin adaos de alţi solvenţi.

În general se ştie că solubilitatea unei substanţe este dependentă de raportul între partea hidrofilă şi hidrofobă a moleculei. Cu cât partea hidrofilă a moleculei este mai mare, cu atât este mai mare şi solubilitatea sa în apă sau în solvenţi polari. Dacă predomină partea hidrofobă, moleculele nu sunt capabile să fixeze în mod suficient moleculele de apă; pentru a atinge o hidrosolubilitate molecular dispersată; solubilitatea acestor substanţe poate fi mărită prin adaos de substanţe hidrofile, adică prin hidrotropie.

Proprietatea unor compuşi organici în soluţii concentrate de a aduce în soluţie substanţe greu solubile în apă se numeşte hidrotropie când substanţele intermediare respective sunt hidrotrope. În acest caz, substanţa solubilizantă intervine, acţionând asupra cristalinităţii apei, înţelegând prin cristalinitate o structură de reţea alcătuită din agregate de molecule de apă, unite prin punţi de hidrogen.

Prin adaosul substanţelor hidrotrope se realizează o hidratare suplimentară, realizează un nor dens de molecule de apă în jurul substanţei de solubilizat. Substanţele hidrotrope deranjează posibilităţile de a se organiza sau structura moleculele de apă, realizând o „creştere" a numărului de molecule de apă disponibile, pentru solubilizarea substanţei greu solubile.

Moisescu (26) consideră că solubilitatea prin efect hidrotropic se datorează formării unor hidraţi micşti de tipul $A(H_2O)_nH_m$, unde A este specia moleculară a substanţei greu solubile în apă, H - specia moleculară a substanţei hidrotrope, iar n şi m coeficienţi numerici.

După Savopol (27), solubilizarea prin efect hidrotropic prezintă unele caracteristici: solventul utilizat ca intermediu este solvit preferenţial şi este solubil în apă, diluarea amestecului se poate face cu apă limitat, iar cu solventul utilizat ca intermediu, fără limită.

În practica farmaceutică sunt utilizate următoarele substanţe

hidrotrope: sărurile de sodiu ale acizilor: salicilic, gentisic, p-aminosalicilic, antranilic, nicotinic, hidroxibenzoic, p–toluenul şi unele amine organice ca etilenamina. De asemenea şi unele amide: acetamida, metilacetamina, dimetilacetamina, precum şi amidele acizilor: succinic, adipic, salicilic, ftalic, glicolic, tartric, lactic ş. a.

Acest procedeu utilizează substanţe hidrotrope în cantitate mare atingând uneori un procent mai mare decât substanţa de solubilizat, iar uneori substanţele hidrotrope au acţiune proprie farmacodinamică.

Exemple de solubilizare prin hidrotropism

Amidele, prezintă proprietăţi solubilizante bune datorită caracterului dipolar al funcţiei amidice şi proprietăţilor donoare de electroni ale grupării carbonilice.

N. N - dimetilacetamida măreşte solubilitatea la: tetraciclină, oxitetraciclină, glutetimidă, reserpină, griseofulvină.

N - metilacetamida a fost folosită la solubilizarea tetraciclinei pentru uz injectabil.

Amida acidului acetic şi a acidului lactic au servit la realizarea soluţiei parenterale cu oxitetraciclina.

N,N,N',N' - tetrametilftalamida măreşte coeficientul de solubilitate al cloramfenicolului şi a derivaţilor acidului p-hidroxibenzoic.

Ureea şi uretanul. Ureea măreşte solubilitatea la: tetraciclină, acid salicilic, indometacin, teofilină şi nitrofurantoină.

Derivaţii ureei substituiţi de tip metil, etil, cresc solubilitatea la: fenazonă, sulfanilamidă şi N-acetilsulfanilamida.

Uretanul facilitează solubilitatea în apă a hormonilor steroizi şi a acidului diamilbarbituric.

Daabis (28) a studiat efectul solubilizant al ureei asociată cu fenazonă sau paracetamol şi a obţinut efecte favorabile la solubilizarea următoarelor antireumatice: indometacinul, acidul sulfamic, acidul flufenamic, fenil şi oxifenilbutazona.

Tioureea măreşte solubilizarea la: aminofenozană şi prolifenazonă.

Aminoacizii: glicocolul şi acidul aspartic măresc solubilitatea insulinei. Lizina şi arginina cresc solubilitatea sulfizoxazolului, a aspirinei. Acidul ε aminocaproic solubilizează în apă: aspirina, acidul

salicilic.

Substanțele macromoleculare

Unele substanțe macromoleculare facilitează solubilizarea unor substanțe medicamentoase greu solubile în apă. Astfel, carboximetilceluloza sodică şi metilceluloza facilitează solubilizarea hormonilor steroizi. Gelatina ajută solubilizarea enzimelor proteolitice, guma arabică are efect benefic la solubilizarea unor hormoni, iar pectina înlesneşte solubilizarea colesterolului (29).

Macromolecula cu cele mai largi aplicații în solubilizarea substanțelor medicamentoase greu solubile este polivinilpirolidona (PVP). Sorturile cu masă moleculară mică, 12 PF, 17 PF, precum şi sorturile Kollidon 25 şi 20 sunt bune solubilizante şi pot fi administrate atât pe cale orală, pentru uzul extern, cât şi la preparatele parenterale.

S-a obținut o solubilizare marcată cu ajutorul PVP la numeroase substanțe: eritromicina, hormoni steroizi, aspirina, bis-hidroxicumarina, sulfametazina ş. a.

Creşterea vitezei de dizolvare a unor substanțe medicamentoase greu solubile prin intermediul PVP se explică prin proprietățile ei complexo-formatoare sau formării de coacervate (30).

Solubilizarea cu sisteme de cosolvenți

Amestecul de solvenți miscibili între ei (polari sau nepolari) manifestă o capacitate de solubilizare exaltată, comparativ cu fiecare solvent luat în parte.

Mecanismul solubilizării prin cosolvenți este datorat modificării constantei dielectrice a unui solvent în care solubilitatea unei substanțe medicamentoase este redusă până la o valoare la care solubilitatea crescută corespunde „cerinței dielectrice".

Calcularea constantei dielectric aparente ε a vehiculului se face cu ecuația:

$$\varepsilon = \frac{\sum(\%\text{solvent x } \varepsilon \text{ solvent})}{100} \qquad (6.4)$$

Un amestec de apă cu ε egală cu 80 şi alcool etilic 40 % care are ε egal cu 25, va avea constanta dielectrică 58, conform formulei:

$$\varepsilon = \frac{(40x25) + (60x80)}{100} = 58$$

Astfel, amestecul Le Petit: alcool, glicerină şi apă (1:3;6) are o mare putere solubilizantă pentru extractele vegetale, alcaloizi, glicoizi ş. a.

Sinderolul se solubilizează în sistemul de cosolvenţi: dietanolamină, glicerina anhidră, alcool etilic, propilenglicol.

Pentru soluţiile uleioase se folosesc cosolvenţii: ulei de floarea-soarelui cu alcool benzilic, ulei de floarea-soarelui cu benzoat de etil, ulei de floarea-soarelui cu benzoat de benzil ş. a.

6.3.3. Stabilitatea şi stabilizarea soluţiilor farmaceutice de uz intern şi/sau extern

Trecutul farmaciei arată cu suficiente exemple că această problemă a constituit o preocupare frecventă în activitatea farmacistului. Este suficient să arătăm că în secolul al XVI-lea, timpul maxim de conservare al decocturilor este fixat la 10 ore, la două luni cel al pilulelor şi la şase luni cel al unguentelor. În diferite texte - jurăminte profesionale - se putea citi: „jurăm a nu culege plantele decât în anotimpurile proprii, de a le prezerva / contra fumului, prafului, mirosului urât, căldurii, frigului, umidităţii, uscăciunii, conservându-le în recipiente sau cutii ermetice" etc. (citat de 31). Toate acestea reprezintă pionieratul stabilizării ştiinţifice a produselor farmaceutice. Prepararea judicioasă a medicamentului indică astăzi asigurarea unei stabilităţi fizico-chimice şi biologice pentru un timp cât mai îndelungat numit „durată de valabilitate" sau „timp de valabilitate".

Medicamentele sunt considerate stabile atât timp cât corespund exigenţelor farmacopeelor sau normelor interne respective de calitate.

Într-o altă formulare, stabilitatea unui medicament poate fi definită ca perioada de timp care se scurge de la preparare până la data limită la care acesta corespunde încă exigenţelor stabilite oficial.

Primele înscrieri în farmacopee ale termenului de valabilitate au fost la produsele biologice de către Farmacopeea Americană, ed. XV, Farmacopeea Britanică, 1958 şi Farmacopeea Daneză, 1948.

O prevedere mai veche şi frecventă se referă la conţinutul în substanţele medicamentoase active, responsabile de efectul terapeutic.

Astăzi însă aprecierea stabilităţii unui medicament în procesul conservării se face prin controlul modificărilor chimice şi biologice a tuturor ingredientelor, dar şi prin controlul şi aprecierea unor calităţi farmacotehnice, modificarea consistenţei, aprecierea reovâscozităţii, modificarea mărimii particulei dispersate, testul de dizolvare, de dezagregare ş. a. în acest context de o deosebită valoare indicativă este şi modificarea parametrilor de biodisponibilitate.

Aprecierea calităţii sub aspectul conţinutului în substanţă activă se face procentual; este considerat un medicament valabil atât timp cât transformarea substanţei active ca atare nu este mai mare de 10 % (32).

Farmacopeea Română Ed. X (1), în cadrul capitolului „Prevederi generale" are un paragraf intitulat „Stabilitate. Perioadă de stabilitate", unde se defineşte medicamentul stabil, sunt indicate succint procedeele de şi perioada de valabilitate pentru preparatele farmaceutice realizate în industrie şi farmacie. Astfel, cităm: „Un medicament este considerat practic stabil dacă, păstrat în condiţii corespunzătoare, îşi menţine neschimbate caracteristicile înscrise în monografia respectivă pe o perioadă de timp stabilită, numită perioadă de valabilitate".

Pentru a se asigura stabilitatea fizico-chimică, chimică, microbiologică, farmaceutică, producătorul poate folosi procedee fizice, fizico-chimice sau chimice.

La medicamentele realizate în industrie, pe eticheta recipientului trebuie să se prevadă perioada de valabilitate (data de fabricaţie şi data de expirare). Dacă data de expirare nu este prevăzută, se înţelege că medicamentul respectiv are o perioadă de valabilitate de cinci ani.

Producătorul trebuie să garanteze calitatea medicamentului în cadrul perioadei de valabilitate.

La medicamentele obţinute în farmacie, pe eticheta recipientului trebuie să se prevadă data de preparare.

La eliberarea medicamentelor realizate în industrie sau preparate în farmacie, farmacistul trebuie să atragă atenţia pacienţilor

asupra condiţiilor de păstrare şi asupra perioadei de valabilitate a acestora.

În preparatele elaborate în farmacie este necesar să se cunoască foarte bine reactivitatea ingredientelor între ele, posibilele interacţiuni nedorite faţă de factorii externi (oxigen, lumină, raze ultraviolete ş. a.). precum şi interacţiunile între ingrediente şi materialele de condiţionare. Numai în acest mod farmacistul se poate exprima asupra condiţiilor de depozitare şi a termenului de valabilitate al preparatului elaborat, pentru a indica bolnavului timpul real de consum. În general, pentru preparatele de receptură se consideră corespunzător timpul de 2–6 luni. Unele preparate, cum sunt infuziile şi decocturile, unele colire cu antibiotice sunt indicate pentru câteva zile.

Medicamentele, fiind sisteme chimice complexe care se supun legilor termodinamicii, pot suferi modificări în procesul conservării, evoluând către o stare de echilibru cu nivel de energie cât mai redus (33). La aceste modificări se referă noţiunea de stabilitate. S-a observat adesea în cadrul cercetărilor experimentale de elaborarea unui medicament nou că, deşi se realizează printr-o manevră tehnologică adecvată, un medicament corespunzător calităţilor fizico-chimice, formei farmaceutice respective în procesul stocării devine necorespunzător, uneori după câteva ore, alteori după câteva zile sau luni.

Reacţiile nedorite ce pot avea loc în medicamente în timpul stocării pot fi previzionate de farmacist şi evitate prin adăugare de stabilizanţi şi conservanţi adecvaţi, precum şi prin realizarea unei condiţionări judicioase (3).

Previziunea interacţiilor nedorite este posibilă prin cunoaşterea factorilor cauzali-inductori ce pot fi diminuaţi sau anulaţi.

6.3.3.1. Factorii care influenţează degradarea soluţiilor medicamentoase

Soluţiile medicamentoase reprezintă forma farmaceutică cea mai vulnerabilă sub aspectul stabilităţii, deoarece interacţiunile sunt facilitate pe de o parte de starea ionică sau moleculară la care sunt aduse substanţele active şi pe de altă parte de mediul apos.

Există două tipuri de factori al căror mecanism de acțiune asupra degradării medicamentoase este net diferit și anume: factorii fizico-chimici și factorii biologici.

Factorii fizico-chimici pot fi de origine intrinsecă sau de origine extrinsecă.

Factori interni. Datorită compoziției chimice, substanțele medicamentoase pot reacționa între ele, rezultând un produs cu activitate terapeutică redusă sau nulă față de componentele inițial adăugate. De asemenea, diferite impurități ale substanțelor active, rămase din procesul de fabricație, pot declanșa reacții chimice secundare, influențând negativ stabilitatea (34). Astfel vitamina C în prezența ionilor metalici Fe^{+3} Cu^{+2} etc. este instabilă. Numeroase antibiotice sunt inactivate în prezența ionilor metalici, datorită unor reacții redox sau blocării grupărilor active.

Factorii externi. Factorii externi care pot induce transformările preparatelor farmaceutice sunt: aerul, umiditatea, temperatura, lumina, flaconul de condiționare ș. a.

– Prin componentele sale: oxigen, bioxid de carbon, microorganisme, aerul poate genera procese de descompunere. De aceea FR X recomandă păstrarea soluțiilor în recipiente, „bine închise" dotate cu sistem de închidere adecvate pentru a asigura pe de o parte izolarea conținutului de mediul extern și evitarea contaminării sau impurificării accidentale și pentru a evita unele procese: evaporarea solventului, fixarea oxigenului, a bioxidului de carbon.

– Temperatura. În general, temperatura crescută mărește viteza reacțiilor chimice de descompunere sau poate produce modificări fizice (evaporare ș. a.). Farmacopeea dă indicații asupra condițiilor de depozitare prin expresiile: „la rece" când se înțelege păstrarea între O° și 6°C, „la loc răcoros" ceea ce corespunde la temperatura cuprinsă între 6 și 15°C și prin expresia „la temperatură normală" sau „ la temperatură obișnuită" se înțelege păstrarea între 15°C și 25°C.

– Lumina. Este un factor activ în reacțiile de descompunere a substanțelor active în realizarea procesului de îmbătrânire a soluțiilor. Pentru evitarea influenței nefaste a luminii, farmacopeea prevede expresia „ferit de lumină", expresie prin care se înțelege că

recipientele în care sunt condiționate medicamentele lichide trebuie să fie colorate în brun sau să se păstreze la întuneric în dulapuri închise. O altă prevedere a farmacopeei este ca recipientele cu substanțe fotosensibile să fie învelite în hârtie neagră.

– Factorii biologici sunt reprezentați de enzime și microorganisme care pot altera calitatea soluțiilor medicamentoase.

6.3.3.2. Modificări care pot avea loc în soluțiile medicamentoase în timpul depozitării

Este necesar să se cunoască felurile modificărilor, intensitatea lor și posibilitățile de a le prevedea, pentru a lua măsurile respective de îndepărtare a influențelor nocive și a găsi cele mai bune condiții de stabilizare și depozitare. Modificările pot fi: fizice, chimice și microbiologice.

6.3.3.2.1. Modificări fizice

Sunt adesea determinate de modificările chimice ce pot avea loc în soluții. De aceea, nu se poate face o diferențiere absolută între cele 2 tipuri de modificări:

În cadrul modificărilor fizice, pot avea loc procese de adsorbție, când este diminuată biodisponibilitatea. De asemenea pot avea loc modificări ale aspectului soluției farmaceutice, spre exemplu:

– evaporarea solventului, recristalizare în soluții saturate;
– modificarea gradului de dispersie (apariția de precipitate);
–colorarea sau decolorarea soluțiilor;
– eliberare de gaze.

Modificările menționate pot fi prevenite luând următoarele măsuri:

– alegerea unei formulări potrivite, elaborarea unei metode de preparare adecvată;

– folosirea unor substanțe auxiliare (stabilizanți și conservanți) care să permită menținerea integrității substanței active în soluție;

– alegerea modului de condiționare și a condițiilor de depozitare, potrivite.

6.3.3.2.2 Modificări chimice ce pot avea loc în soluțiile medicamentoase

Majoritatea degradărilor care au loc în timpul stocării soluțiilor medicamentoase au la bază reacții chimice. Acestea pot fi variate și aparțin în general următoarelor grupe:

– modificări sterice (racemizare, modificarea configurației izomerilor geometrici);
– scindări hidrolitice;
– esterificări;
– procese de oxidoreducere;
– procese de decarboxilare;
– procese de polimerizare.

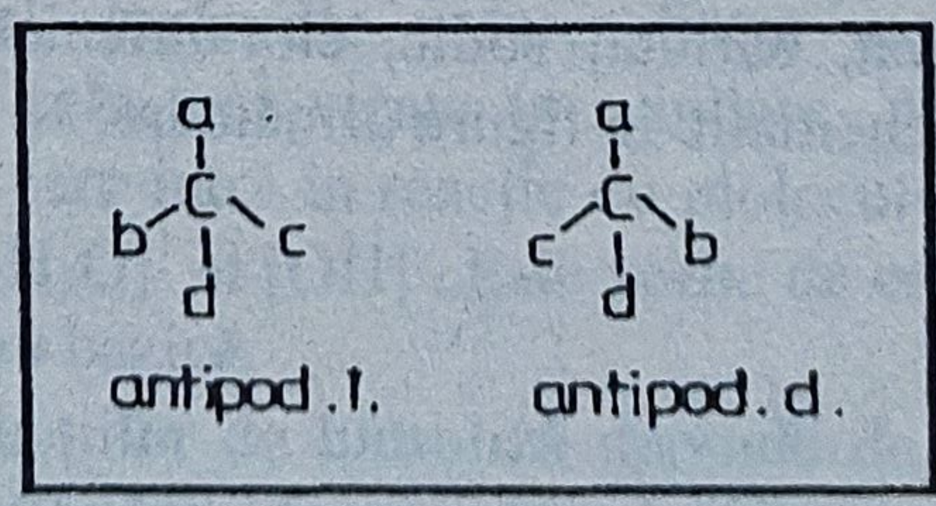
6.3.3.2.2.3. Modificări sterice

Este știut că un medicament posedă acțiune farmacologică dacă are o anumită structură spațială în așa fel încât moleculele lui să se apropie cât mai mult de centrele receptoare din organism, să se dispună spațial corect pentru a se putea lega chimic.

S-a constatat că la substanțele cu mai mulți izomeri optici sau geometrici, numai una din formulele spațiale posedă o activitate terapeutică optimă.

Așa este cazul izomerului optic activ levogir al adrenalinei care este de 15–20 ori mai activ decât d-adrenalina, precum și izomerul geometric trans al stilbestrolului față de izomerul cis. Soluțiile acestor substanțe, în timpul stocării, suferă modificări sub aspectul transpoziției substanțelor active în forma spațială inversă, cu acțiune terapeutică diminuată.

Racemizarea. Este o proprietate a substanțelor optic active. Acestea posedă, de obicei, un carbon asimetric care permite două poziții spațiale diferite a celor 4 substituienți ai săi:



De foarte multe ori l antipozii prezintă activitatea biologică cea mai intensă, ca de exemplu: l-adrenalina, l-hiosciamina, l-cocaina, l-alcaloizi din secara cornută. Dacă celălalt antipod optic nu este activ biologic, atunci, după racemizare totală, activitatea se reduce la jumătate. De aceea posibilitatea unei asemenea scăderi de activitate trebuie împiedicată în timpul preparării şi al păstrării formelor respective, prin metode adecvate.

Schon (35), studiind racemizarea l adrenalinei în soluţie 1 % de acid clorhidric normal, a găsit că cea mai mare stabilitate este la pH 3,5 – 5,5.

Hiosciamina (-) racemizează uşor în soluţii trecând în atropină (d,l Hiosciamina) cu activitate biologică scăzută. Trecerea este influenţată de polaritatea solventului, creşterea temperaturii, de pH. Stabilitatea optimă a hiosciaminei (-) în soluţii apoase este la pH slab acid.

Factorii care facilitează racemizarea substanţelor active medicamentoase sunt: temperatura crescută (la adrenalină se petrece o racemizare mai accentuată decât oxidarea) şi cu cât solventul în care are loc dizolvarea este mai puternic polar. De asemenea, pH-ul cu cât este mai spre alcalin, precum şi natura substituenţilor, la atomul de carbon asimetric de tipul: hidrogen, carboxil, gruparea aromatică, facilitează procesul de racemizare.

6.3.3.2.2. b. Scindarea hidrolitică

Hidroliza este unul dintre procesele distructive cel mai des întâlnit la soluţiile medicamentoase, cărora le modifică stabilitatea.

Importanţa practică, în farmacie, o prezintă hidroliza sărurilor anorganice şi organice, a esterilor, lactonelor, amidelor, imidelor, esterilor, glicozizilor ş. a.

Funcţiile reactive răspunzătoare de scindările hidrolitice pot fi urmărite, spre exemplu, la următoarele substanţe medicamentoase: acetilcolină, procaină, barbital sodic, cloramfenicol, penicilină, pe care le prezentăm schematic în figura următoare:

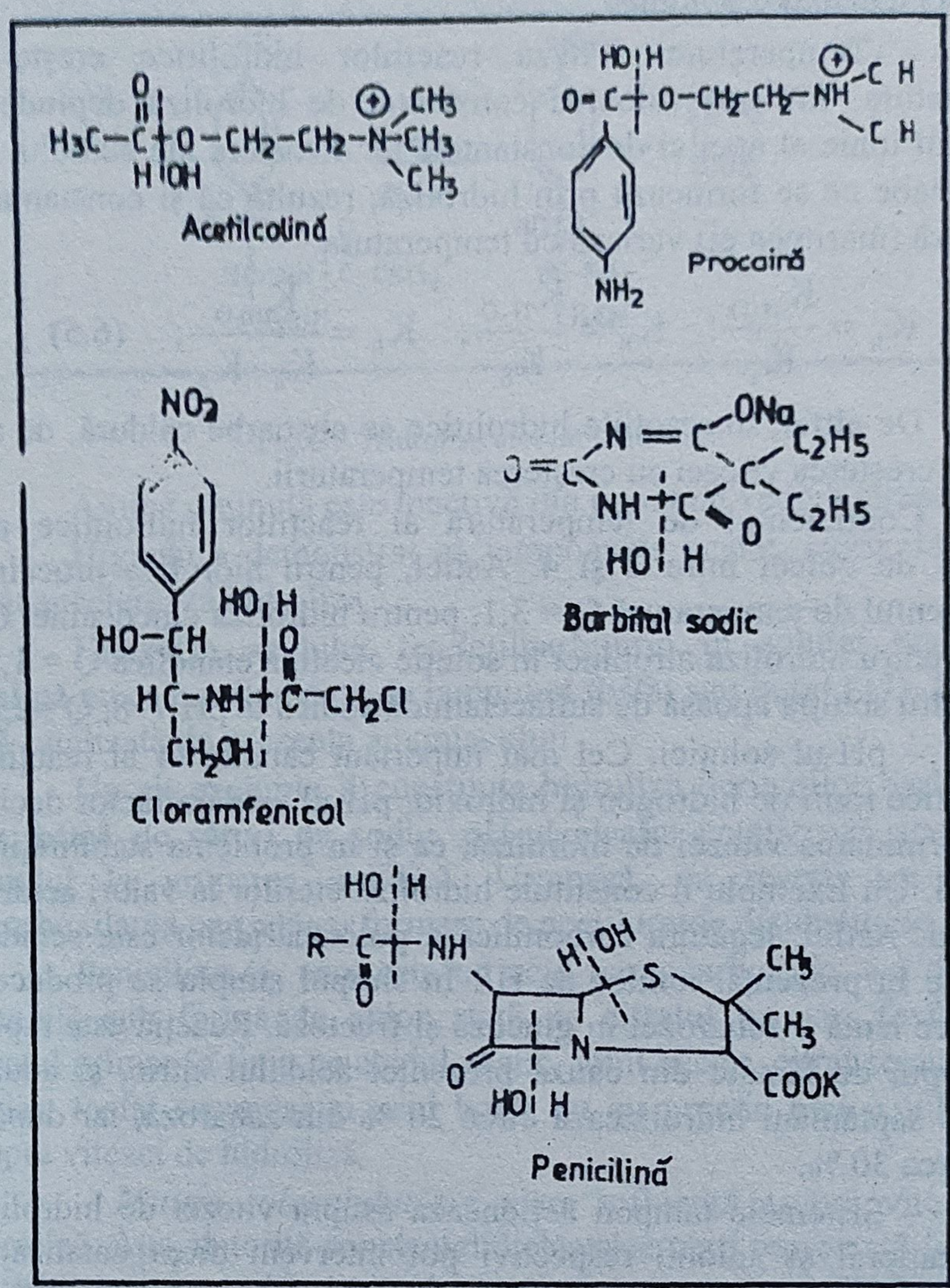


Fig.6.6. Substanțe medicamentoase uşor hidrolizabile în apă

În general, legăturile polare dintre atomii de carbon şi heteroatomi sunt cele mai vizate la scindare. Aceste legături sunt centrele reactive, care intră în reacție cu moleculele apei, mai precis cu ionii acestora $[H_3O]^+$ şi $[OH]^-$. Este vorba de cele mai multe ori de o cataliză acidă sau bazică.

Viteza reacțiilor de hidroliză depinde de o serie de factori, dintre care menționăm: temperatura, pH-ul, sistemele tampon,

prezența tensidelor neionice.

– Temperatura. Viteza reacțiilor hidrolitice crește cu temperatura. Întrucât valoarea constantei de hidroliză depinde de produsul ionic al apei și de constantele de disociere ale acidului sau bazei slabe ce se formează prin hidroliză, rezultă că și constanta de hidroliză (mărimea ei) variază cu temperatura:

$$K_h = \frac{K_{H_2O}}{K_a}; \quad K_h = \frac{K_{H_2O}}{K_b}; \quad K_h = \frac{K_{H_2O}}{K_a \cdot K_b}; \qquad (6.5)$$

De altfel, în reacțiile hidrolitice se absoarbe căldură, de aici rezultă creșterea vitezei cu creșterea temperaturii.

Coeficientul de temperatură al reacțiilor hidrolitice este cuprins de obicei între 2 și 4. Astfel, pentru hidroliza procainei, coeficientul de temperatură Q = 3,1, pentru hidroliza cincocainei Q = 2,54, pentru hidroliza atropinei în soluție alcalină etanolică Q = 1,96, iar pentru soluția apoasă de sulfacetamidă sodică la pH 7–8, Q =2,2.

– pH-ul soluției. Cel mai important catalizator al reacțiilor hidrolitice ionii de hidrogen și hidroxid; pH-ul este un factor decisiv în determinarea vitezei de hidroliză, ca și în problema stabilității în general. Un Exemplu îl constituie hidroliza eterilor la valori acide al pH-ului. Astfel, legătura carbonilică a polizaharidelor este scindată catalitic în prezența. ionilor de H^+. În siropul simplu se produce o invertire lentă a zaharozei în glucoză și fructoză. Reacția este rapidă în siropul de lămâie din cauza prezenței acidului citric, și anume după 3 săptămâni hidrolizează circa 20 % din zaharoză, iar după 3 luni circa 30 %.

– Sistemele tampon acționează asupra vitezei de hidroliză, dacă cationii și anionii respectivi pot interveni drept catalizatori alături de ionii de H^+ și OH^-. Influența tampoanelor asupra hidrolizei amidelor organice a fost observată de Trole Lassen și Higuchi (36) la soluțiile de cloramfenicol. S-a observat o hidroliză atenuată la pH 3–7, în comparație cu hidroliza în soluții puternic acide sau bazice care se petrece după reacția:

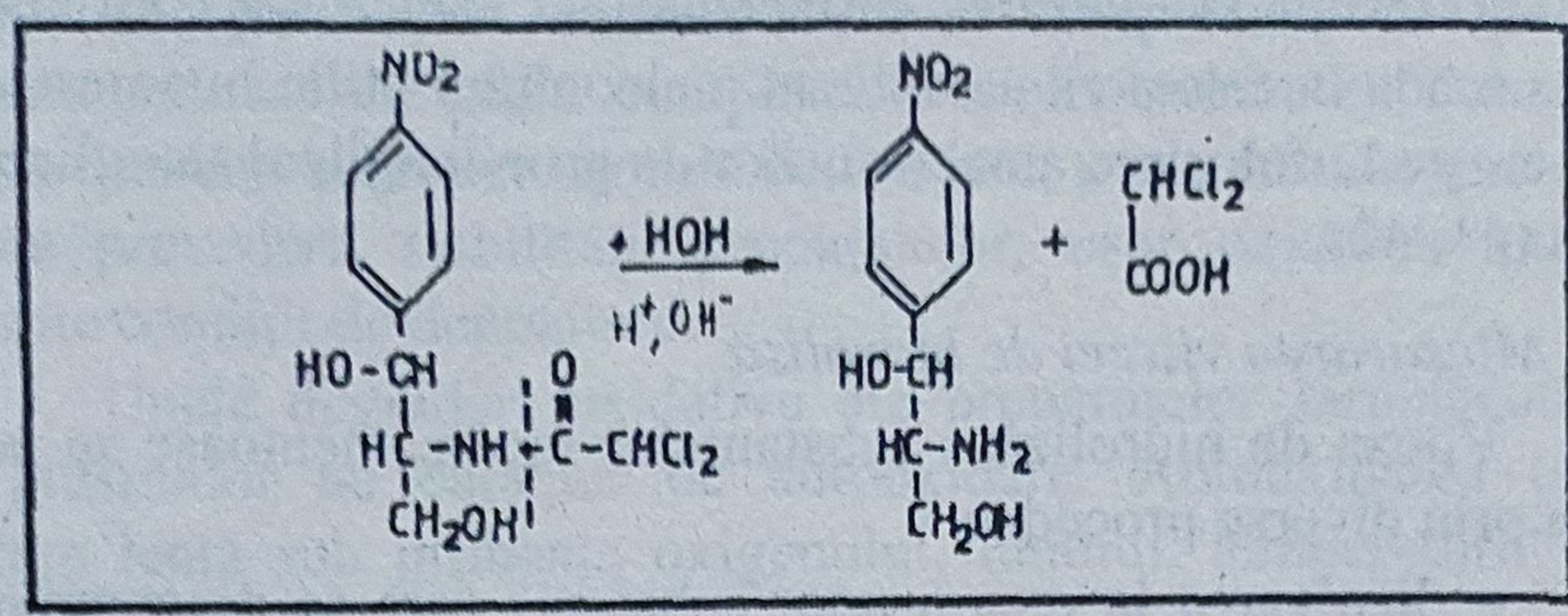


Fig.6.7. Hidroliza cloramfenicolului

Amina obținută este inactivă din punct de vedere terapeutic.

Higuchi a demonstrat că tampoanele acetat, citrat, fosfat şi ftalat accelerează hidroliza.

Hidroliza acidului feniletilbarbituric în soluție neutră şi alcalină nu este influențată de tamponul fosfat sau borat (37). Ea este însă catalizată de prezența amoniacului.

Un alt exemplu îl constituie hidroliza derivaților barbiturici sub formă de săruri de sodiu. pH-ul alcalin catalizează scindarea acidului la gruparea amidică. Urmează, ca reacții secundare, decarboxilarea parțială cu formare de acetilureide disubstituite (38).

Penicilina G, care este un acid monocarboxilic, s-a dovedit instabilă sub formă de anion, față de citratul primar, fosfatul şi boratul primar în timp ce acidul acetic, ionii acetat, citrat secundar şi terțiar, fosfat secundar şi acid boric nu au practic nici o influență asupra vitezei de hidroliză.

– *Natura solventului* are mare influență asupra vitezei de hidroliză. Apa, datorită constantei dielectrice mari reprezintă factorul cel mai important al hidrolizei. O creştere a constantei dielectrice a mediului duce la creşterea vitezei de reacție a ionilor încărcați la fel şi scăderea acesteia, pentru ionii încărcați opus.

După Brunzel (citat de 39) soluțiile de cloramfenicol în apă, netamponate sunt stabile 10 zile iar cele care conțin propilenglicol sunt stabile 12 luni.

După Heimlich (40), înlocuirea apei cu un solvent cu constantă dielectrică mai mică la prepararea soluțiilor de glucoză măreşte marcant viteza de descompunere a acesteia.

Referitor la hidroliza sulfacetamidei sodice s-a constatat că aceasta scade la folosirea ca solvent a alcoolului etilic în amestec cu apa şi creşte la folosirea amestecurilor de propilenglicol sau glicerină cu apa (41, 42).

Micşorarea vitezei de hidroliză

Viteza de hidroliză a substanţelor medicamentoase se poate realiza prin diverse procedee:

– dizolvarea la rece a unor substanţe care se descompun la temperatura camerei (ureea, bicarbonatul de sodiu ş. a.);

– reducerea temperaturii de sterilizare la substanţele termolabile;

– realizarea unui pH optim de stabilitate la sărurile de alcaloizi şi la antibiotice, adesea cu sisteme tampon;

– înlocuirea apei ca solvent cu solvenţi anhidrii sau uleiuri (la derivaţii barbiturici ş. a.);

– eliberarea substanţelor active sub formă de pulberi sau comprimate (antibioticele, cefalosporine, glicozizii digitalici);

– adausul unor stabilizanţi: un adaus de teofilină la soluţia de procaină reduce hidroliza de aproximativ 3 ori sau macromoleculele care reduc viteza de hidroliză la: sulfacetamidă sodică (4), novocaină, cloramfenicol (44), α chimotripsină, riboflavina şi luminal sodic. De asemenea este menţionat de Dabbis (45) acţiunea stabilizatoare a Tween-ului asupra vitezei de hidroliză a cloramfenicolului

6.3.3.2.2. c. Procese de oxidoreducere

Substanţele medicamentoase au variate grupări chimice sensibile la oxidare: duble legături olefinice (vitamina A), aldehide, eteri, hidroximetilcetone (prednisolon), grupa endiol (acid ascorbic), grupa hidroxil-fenolică (fenol, crezol, rezorcină, adrenalină, flavone, morfină, fizostigmină), grupa amină terţiară (atropină, morfină, ergotamină etc.).

Oxidarea duce la produşi de descompunere cu acţiune farmacologică scăzută sau nulă şi uneori cu toxicitate ridicată, însoţite adesea de modificări organoleptice (culoare, gust, miros) precum şi modificări fizico-chimice.

Reacțiile de oxidare sunt complexe în soluțiile medicamentoase cu multe componente (polivitaminate). Potențialul redox, constant şi relativ uşor de determinat, poate furniza unele date asupra prevederii stabilității preparatelor, uşor oxidabile puse în anumite condiții de depozitare.

Unele degradări oxidative ale preparatelor farmaceutice şi ale grăsimilor au caracter de autooxidare. Autooxidarea este o oxidare lentă sub influența oxigenului, luminii, temperaturii sau a unor catalizatori (urme de metale grele).

Reacțiile de autooxidare sunt de 2 tipuri: într-una are loc o captare de oxigen iar în a doua o dehidrogenare. Substanțele grase se încadrează în primul tip iar fenolii, aminele în al 2- lea tip.

Autooxidarea fenolilor are aplicații în practica farmaceutică la: morfină, apomorfină, adrenalină, rezorcină etc. Dintre aceştia, difenolii, mai ales cei în poziția orto, sunt foarte uşor oxidați, producându-se colorarea preparatelor prin formarea unor polimeri cu structură chinoidică.

În ceea ce priveşte autooxidarea aminelor aromatice, aceasta are loc, de asemenea, prin trecerea nucleelor benzenice în formă chinonică.

În practica farmaceutică este mult comentată oxidarea acidului ascorbic care se petrece după reacția descrisă de Finbolt (46), oxigenul fiind factorul cel mai important al alterării prin autooxidare (fig.6.8.).

Acidul ascorbic în soluție fără adaos de antioxidanți este puțin stabil, suferind mai întâi oxidări, scindări urmate de ciclizări şi decarboxilări. În prima etapă are loc dehidrogenarea acidului ascorbic la acid mono şi dehidroascorbic, apoi hidroliza lactonei şi scindarea lanțului carbonic de acid 2,3 dicetogulonic, format prin hidroliză, în acid oxalic şi acid treonic. Acidul monodehidroasorbic (forma cetonică ipotetică a acidului ascorbic) se ciclizează într-un ciclu furanic iar scindarea hidrolitică a ciclului lactonic duce la formarea unui hidroxid care prin scindări de decarboxilare formează în final furfurol.,

Ceilalți factori favorizanți ai proceselor de oxidare: pH-ul, temperatura, sisteme tampon, diverşi ioni, acționează foarte slab în procesele de degradare, în absența oxigenului.

– *Concentraţia soluţiei* joacă un rol important în ceea ce priveşte viteza reacţiei de autooxidare. Degradarea procentuală în *soluţii diluate* este mai mare, decât la cele concentrate. Ea este adesea invers proporţională cu concentraţia iniţială; reacţiile de oxidare fiind adesea reacţii de ordinul zero. În practică se recomandă prepararea soluţiilor concentrate care se dilucază în momentul întrebuinţării.

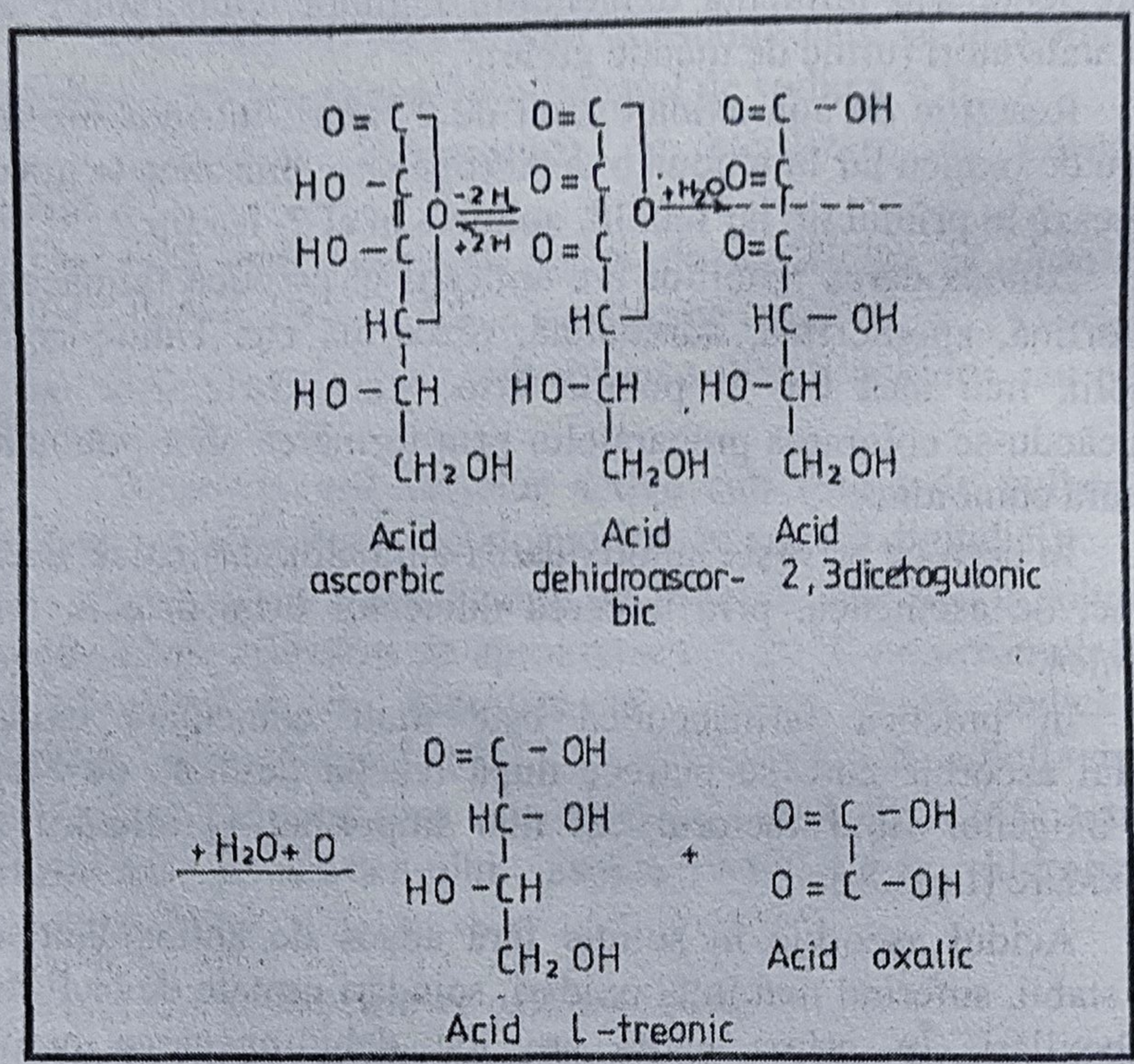


Fig.6.8. Autooxidarea vitaminei C

– *Temperatura* este un alt factor de influenţă a reacţiilor de oxidare. Energia calorică activează reacţiile de oxidoreducere.

– *pH-ul soluţiei* influenţează reacţiile de oxidoreducere. S-a constatat că autooxidarea este mai rapidă la pH crescut. Acest fapt se poate explica prin aceea că potenţialul redox normal al substanţelor uşor oxidabile este tot mai scăzut pe măsură ce pH-ul creşte.

De exemplu, oxidarea adrenalinei decurge după ecuaţia:

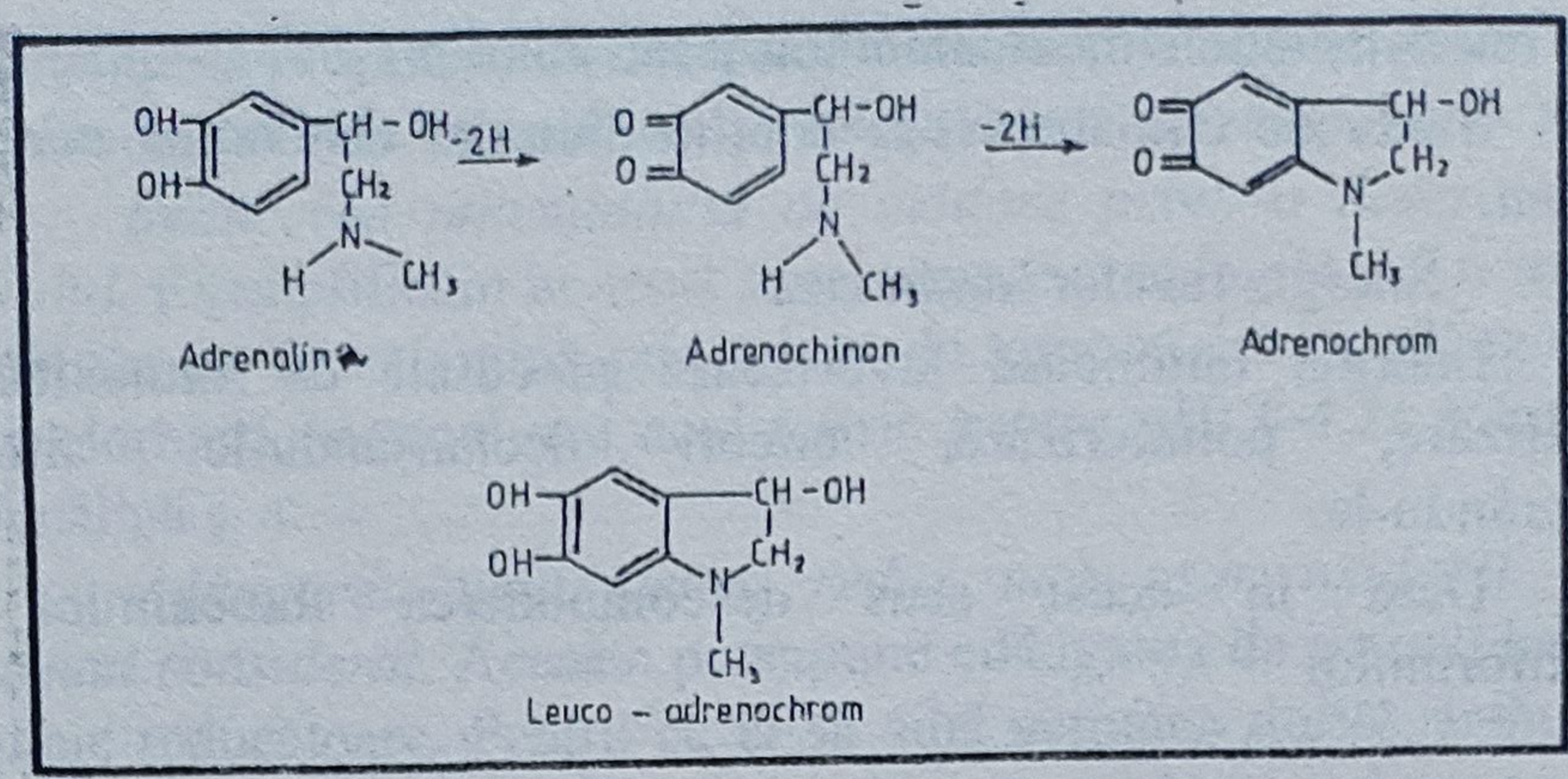


Fig.6.9. Oxidarea adrenalinei

Pentru acest sistem redox este valabilă ecuația:

$$E = E_0 + \frac{0,0501}{2} \cdot \log \frac{[Ox]\,[H^+]^2}{[Red]} \qquad (6.6)$$

în care:

E = potențialul redox al sistemului;

E_0 = potențialul normal redox.

E_0 ne informează despre tăria unui reducător sau oxidant. Cu cât valoarea lui E_0 este mai negativă, reducătorul este mai puternic, iar cu cât E_0 are valoare mai pozitivă, oxidantul este mai puternic.

Potențialele normale redox permit astfel limitarea domeniilor de oxidare, respectiv de reducere. De exemplu, pentru adrenalină la pH = 0, valoarea potențialului normal redox E_0= 0,808 v.

- Urmele de metale grele

Au acțiune catalitică asupra procesului de oxidoreducere, degradând numeroase substanțe medicamentoase.

Astfel ionii de Cupru, Mangan, Nichel, Cobalt, au acțiune catalitică în degradarea multor substanțe medicamentoase cu precădere a antibioticelor şi a vitaminelor.

Cantitățile infinit de mici de metale grele, catalizatori ai reacțiilor de oxidare, provin din solvenți (apă, alcool, glicerină) recipiente de distilare sau de condiționare, filtre metalice, precum

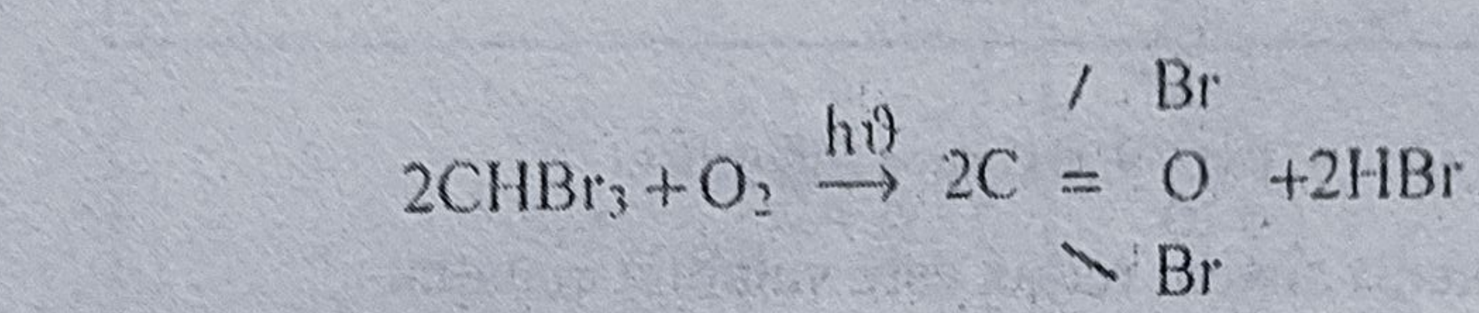
şi/sau din substanţele medicamentoase sau auxiliare.

Sticla de culoare verde conţine fier, iar cea brună conţine mangan.

– Energia razelor luminoase

Energia luminoasă favorizează procesele de autooxidare, izomerizare, polimerizare, uneori declanşându-le, alteori accelerându-le.

Dăm în acest sens descompunerea fotochimică a bromoformului



Influenţa nefastă a luminii solare directe sau difuze sau a luminii artificiale se manifestă asupra a o serie de substanţe medicamentoase: alcaloizi, antibiotice, glicozizi, hormoni, vitamine.

– *Radiaţiile ionizate,* utilizate mai ales la sterilizarea unor produse, determină apariţia de radicali liberi, care mai pot reacţiona cu oxigenul molecular sau excitat, accelerând degradările oxidative. De aceea, modul de folosire a acestor radiaţii, dozele de sterilizare se vor stabili pentru fiecare produs în funcţie de proprietăţile acestuia (47).

Mijloace de stabilizare faţă de degradările prin reacţii de oxidoreducere

Schon (35) a sistematizat metodele eficiente pentru stabilizarea substanţelor uşor oxidabile în soluţii, dintre care cităm:

Îndepărtarea oxigenului prezent în ap., Această procedură se poate realiza prin fierberea apei distilate înainte de a fi folosită la dizolvarea substanţei active, barbotare de azot sau bioxid de carbon, evacuarea şi înlocuirea aerului din recipientul de condiţionare cu azot sau bioxid de carbon, umplerea cât mai completă a recipientelor şi folosirea unor recipiente cât mai mici.

Reducerea vitezei de reacţie prin reducerea temperaturii. Această măsură se aplică în toate cazurile; s-a constatat că o reducere a temperaturii de stocare cu 10°C are ca efect, în mod obişnuit

înjumătățirea proporției de descompunere. În practică, se păstrează la loc răcoros colirele cu antibiotice, soluțiile extractive apoase ş. a.

Reducerea potențialului de oxidare printr-o descreştere a pH-ului. Exemplificăm în acest sens, tamponarea la pH = 5 a soluției oftalmice cu fizostigmină prin adaos de tampon citrat, adăugare de acid clorhidric normal sau acid tartric pentru pH 3–4 la soluția de adrenalină ş. a.

Adăugarea unui sistem redox mai uşor oxidabil decât sistemul considerat. Aceasta presupune adăugarea de antioxidanți cu acțiune reducătoare. Pentru ca ei să aibă acțiunea dorită, trebuie să aibă un potențial redox normal mai scăzut decât substanța care trebuie protejată de oxidare. Un antioxidant al cărui potențial normal este mult sub al substanței medicamentoase este eficace, deoarece el permite menținerea substanței aproape total în forma redusă.

Antioxidanții acționează printr-un comportament preferențial față de oxigen şi față de agenții răspunzători de reacțiile de oxidare. Un antioxidant ideal trebuie să aibă o serie de proprietăți: să fie stabil şi activ într-un domeniu larg de pH, forma oxidată şi produşii de reacție să fie incolori şi solubili. De asemenea se cere să fie stabil în cursul preparării şi sterilizării soluțiilor, cu efect bun în concentrații mici, solubil în mediul pe care-l stabilizează, netoxic, neiritant, compatibil cu substanța medicamentoasă şi cu materialul de condiționare al soluțiilor medicamentoase; atomii lor de hidrogen labili sunt mai uşor şi cu precădere afectați de factorii energetici sensibilizatori decât cei ai substanțelor de protejat (48,49).

Cei mai folosiți antioxidanți pentru soluțiile medicamentoase apoase sunt: sulfitul de sodiu, bisulfitul, pirosulfitul de sodiu, tiosulfatul de sodiu, rongalita, acidul ascorbic, tioglicerolul, tiosorbitolul, acidul tioglicolic, tioureea, cisteina etc.

Pentru soluțiile uleioase sunt recomandați următorii antioxidanți:butilhidroxianisolul (B. H. A.), butilhidroxitoluenul (B. H. T.), tocoferolul, esterii acidului galic ş. a.

Pentru complexarea urmelor de metale grele sunt indicații: derivați de EDTA, derivați ai dihidroetilglicerinei, acizii: citric, tartric, gluconic, zaharic, fosforic, uneori aceştia se asociază cu antioxidanții propriu-zişi şi creează un cuplu antioxidant cu acțiune sinergică.

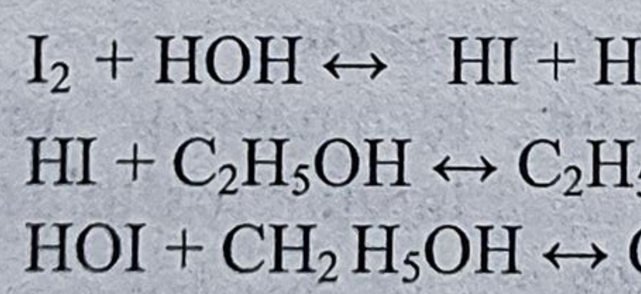
În practica farmaceutică, se recomandă, pentru stabilizarea adrenalinei, unul dintre agenții: bisulfit de sodiu 0,05 %, metabisulfit de sodiu 0,01 %, complexon III, 0,01 %; la stabilizarea soluției injectabile de acid ascorbic se adaugă rongalita 0,01 % sau EDTA 0,01 %, pentru stabilizarea soluției cu papaverină se adaugă EDTA 0,05 %, pirosulfit de sodiu sau acid ascorbic în aceeași concentrație. De asemenea pentru stabilizarea soluțiilor de vitamine hidrosolubile se indică sulfitul de sodiu 0,1 % și/sau poliglicina 0,1 %; pentru unii derivați de fenotiazină s-au indicat rongalita 0,05 %, tioureea 0,05 % singură sau în amestec cu pirosulfit de sodiu, pentru stabilizarea soluțiilor cu extract de corn de secară s-a experimentat cu bune rezultate, rongalita 0,1 % iar pentru soluțiile medicamentoase cu sulfamide se indică pentru stabilizare EDTA singur sau asociat cu bisulfit de sodiu, sulfit de sodiu, acid ascorbic sau pirosulfit de sodiu.

Reducerea vitezei de reacție prin eliminarea sau complexarea catalizatorilor prezenți. Urmele de ioni metalici pot cataliza descompunerea oxidativă a medicamentelor.

Ionii de Cu^{+2} pot fi găsiți în apa distilată sau alți solvenți (etanol, glicerină), unele droguri vegetale și în substanțe medicamentoase.

Deoarece prin distilarea apei nu se reușește să se scadă concentrația de Cu^{+2} sub 10^{-6} moli/1 este indicată completarea formulării cu substanțe anticatalitice care complexează urmele de metale, eventual prezente. În acest scop sunt folosite sărurile acidului etilendiaminotetraacetic.

Soluția alcoolică de iod este greu conservată datorită reducerii rapide a iodului la acid iodhidric care generează produși de degradare.



$$I_2 + HOH \leftrightarrow HI + HIO$$

$$HI + C_2H_5OH \leftrightarrow C_2H_5I + H_2O$$

$$HOI + CH_2H_5OH \leftrightarrow CH_3\text{–}CHO + HI + H_2O$$

Prima reacție poate fi puternic inhibată prin adaus de iodură de potasiu, răspunzător de stabilitatea iodului fiind complexul KI_3. De aceea FR X prevede ca soluția alcoolică de iod să se prepare cu iodură de potasiu.

Protecţia împotriva radiaţiilor. Deoarece lumina accelerează reacţiile de oxidare trebuie luate măsuri de fotoprotecţie în timpul conservării soluţiilor medicamentoase.

Radiaţiile fotochimice sunt, în general, restrânse în domeniul violet şi ultraviolet (200–800 nm).

Pentru protecţia faţă de aceste radiaţii se folosesc de obicei recipiente de sticlă colorată. S-a stabilit că sticla care asigură cea mai bună protecţie faţă de radiaţiile ultraviolete este cea colorată în roşu, brun şi negru. Recent, s-a afirmat că sticla cea mai corespunzătoare condiţionării medicamentelor este aceea de culoarea chihlimbarului. Aceasta este practic impermeabilă pentru radiaţii cu lungime de undă până la 470 nm.

Soluţiile injectabile de substanţe fotosensibile se condiţionează de preferinţă în fiole incolore, care se introduc în cutii, când este mai facilă detectarea colorării soluţiilor, a cioburilor de sticlă sau a altor corpuri străine. Această condiţionare este posibilă deoarece expunerea la lumină a fiolelor este o singură dată, de scurtă durată în timpul necesar prelevării pentru injectare, spre deosebire de soluţiile medicamentoase neobligator sterile care de obicei sunt multidoze când expunerea la lumină este multiplă.

Materialele plastice folosite la realizarea ambalajelor farmaceutice sunt permeabile faţă de radiaţiile luminoase; cele incolore sunt permeabile pentru radiaţiile vizibile. Permeabilitatea scade spre lungimi de undă mai mici, dar la 200 nm prezintă încă o valoare de 70 %.

Penetraţia radiaţiilor ultraviolete prin materialele plastice variază cu tehnologia de obţinere a materialului plastic, natura catalizatorilor, a stabilizatorilor şi a altor substanţe adăugate, cât şi cu grosimea materialului.

De asemenea, are loc descompunerea peroxidului de hidrogen sub influenţa luminii şi a unor catalizatori când are loc reacţia de disproporţionare:

$$2H_2O_2 \leftrightarrow 2H_2O+O_2$$

Pentru stabilizare, se adaugă la soluţia de peroxid de hidrogen 30 % unul din stabilizatori: acidul fosforic, acidul sulfuric, acidul boric, acidul acetic, acid barbituric, acetanilidă, fenacetină,

nipaesteri care îmbunătățesc stabilitatea.

Apa oxigenată este mai uşor degradabilă decât perhidrolul iar la adăugarea conplexonului III în proporție de 0,2 % devine mai conservabilă.

6.3.3.2.2. d. Procese de polimerizare

Radicalii liberi formați în cursul diferitelor procese de degradare (autooxidare) se pot uni între ei, dând naştere la polimeri. Astfel, în procesele oxidative ale morfinei are loc dimerizarea cu formarea oxidimorfinei (50), la degradarea atropinei are loc formarea apoatropinei care se poate dimeriza cu formare de beladomină, procaina şi derivații ei în soluții apoase au tendința de oxidare la grupa amino şi de polimerizare consecutivă a produsului de oxidare, proces care are loc în acelaşi mod şi în soluțiile de P. A. S. sodic (42).

Stabilizarea soluțiilor anterior citate poate fi făcută prin adaos de antioxidanți potriviți.

6.3.3.2.2. e. Procese de decarboxilare

Dintre acizii organici mai utilizați în practica farmaceutică, care se decarboxileză foarte uşor, menționăm: acidul salicilic, şi acidul paraaminosalicilic; acesta din urmă sub formă de sare de sodiu în soluțiile perfuzabile.

Reacția de decarboxilare este puternic influențată de pH-ul soluției, este de 10 ori mai intensă în mediu slab acid, decât în mediu alcalin (51,52) şi este favorizată de temperatură. Soluțiile degradate prin decarboxilare duc la următoarele inconveniente: Scade concentrația în principiul activ, dau adesea produşi toxici şi colorați.

Procesele de descompunere chimică în soluțiile medicamentoase, cel mai adesea nu se produc izolat; aminele simpaticomimatice pot fi în acelaşi timp racemizte şi oxidate; alcaloizi din ergotul de secară cernută pot fi racemizați, oxidați, hidrolizați; PAS-ul poate suferi procese de decarboxilare, oxidare, polimerizare etc.

6.3.3.2.3. Modificări microbiologice în soluțiile medicamentoase

Contaminarea medicamentelor cu microorganisme atrage

după sine 2 consecințe; infecția la bolnav şi deprecierea calității medicamentului prin modificări biochimice, de descompunere sau de fermentație, prejudiciind stabilitatea sa chimică.

Microorganismele sunt înzestrate cu un echipament enzimatic bogat, sunt capabile să inițieze transformări biochimice complexe asupra substratului în care trăiesc. Astfel spre exemplu, Pseudomonos Cepacia, specie izolată recent din medicamentele contaminate, foloseşte peste 100 compuşi organici diferiți ca surse de C şi N, iar Pseudomonos acidovorans, 68 de compuşi. Ambele specii degradează glucidele, acizii dicarboxilici saturați, malonatul şi chiar hidroxibenzoații folosiți ca şi conservanți.

Sunt însă şi specii specializate pe substrat, astfel: Sporolactobacillus inulinum, Ps. testosteroni, Flavobacterium heparinum care se dezvoltă respectiv pe inulină, testosteron, heparină pe care le degradează în totalitate, folosindu-le în scop nutritiv. Aşadar microorganismele sunt capabile să determine pe cale enzimatică transformări chimice complexe, specifice şi reproductibile, dacă se folosesc anumite specii de microorganisme şi un anumit substrat. Acest aspect a fost semnalat încă de Pasteur şi o serie de alți cercetători: Pelouse 1852, Lintner şi Liebig 1911, şi este din plin subliniat mai recent de Chain (citat de 63) care se exprimă astfel: „microorganismele, aceşti chimişti" sau Jacob „întreaga chimie bacteriană, precizia şi eficacitatea sa se bazează pe calitățile celor aproximativ 2000 de enzime care catalizează reacțiile metabolismului său în condițiile cele mai variate".

Sub acțiunea microorganismelor este cunoscută biosinteza: antibioticelor, acizilor aminați ai unor vitamine precum şi modificarea unui substrat când se obține în final o substanță medicamentoasă. Activitatea enzimatică a microorganismelor, atât de cunoscută, utilă şi aplicată de industria substanțelor farmaceutice, îşi are însă şi reversul său şi anume degradarea medicamentului contaminat, efect negativ, cu modificarea structurii chimice, uneori până la anularea principiului său activ. Unele dintre aceste modificări sunt evidente, vizibile prin schimbarea gustului, mirosului, culorii, iar altele trec neobservate şi medicamentul devine uneori total ineficient.

Cele mai susceptibile substanțe sunt: alcaloizii, glicozizii,

vitaminele şi hormonii.

Alcaloizii atropina, hiosciamina, scopolamina sub acţiunea speciei Artrobacter belladonnae prin hidrogenare se scindează în fenil acetat – aldehidă şi acid fenilacetic. Acidul fenilacetic, în prezenţa speciei Bacterium fenylacetonorum cât şi a unor specii de Pseudomonas poate fi degradat în continuare. Specii de Pseudomonas pot descompune sulfatul de atropină în sulfat de homatropină sau prin enzima – atropinaza, transformă atropina în tropină şi acid tropic.

Glicozizii. Flavonglicozidele de tip rutin pot suferi fenomene de hidroliză sub influenţa enzimelor fungice sau bacteriene.

Vitaminele. Cercetătorii niponi au demonstrat în 1968 descompunerea biologică a vitaminei B_1 sub influenţa Thiaminolyticus. Riboflavina poate fi descompusă de Staphylococcus aureus în piridoxină şi aceasta sub influenţa Pseudomonos aeruginosa se transformă în pirodoxal şi izopiridoxal.

Acidul folic poate fi degradat de specii de Flavobacterium.

Hormonii steroizi prin reacţii de reducere la C_{20} al progesteronului şi de oxidare a estradiolului, acesta trece în estronă.

Un grup de cercetători cehi au demonstrat în 1969 că acidul nalidixic (Negram) a putut fi degradat în mod experimental de specii de Escherichia coli şi Aspergillus, fapt care explică uneori în practică ineficienţa tratamentului cu Negram în infecţiile cu Escherichia coli.

Antibioticele. Acţiunea de degradare a antibioticelor sub influenţa microorganismelor se manifestă sub 2 aspecte:

1. prin contaminarea întâmplătoare a unor preparate cu antibiotice, survenită în timpul preparării cu specii rezistente, fenomen accentuat în timpul stocării medicamentelor şi prin,

2. inactivarea antibioticelor în organism prin enzimele elaborate de către bacteria infectată.

Contaminarea se face cu specii rezistente la antibioticul respectiv. De exemplu, penicilinele de biosinteză se pot contamina cu orice bacil gram negativ inclusiv Bacilul piocianic. De asemenea penicilina, streptomicina, cloramfenicolul se pot contamina cu fungi care sunt total şi natural rezistenţi faţă de toate antibioticele antibacteriene. Se citează degradarea streptomicinei de o specie de Escherichia coli prin adenilarea OH de la C_3 al N-metilglucozaminei.

Al doilea mecanism care ilustrează acţiunea bacteriilor asupra antibioticelor este cel din organism, dar care poate avea loc şi „in vitro".

Bacteriile patogene care produc penicilinaza, inactivează penicilina.

În prezent se cunosc 8 betalactamaze produse de diferite specii de bacterii şi micete cu o activitate hidrolitică însemnată. De asemenea sunt citate de literatură şi următoarele modificări enzimatice asupra antibioticelor amino-glicozidice; N-acetilarea grupărilor amino sau adenilarea şi forforilarea grupărilor hidroxilice la streptomicină şi Kanamicină.

Cloramfenicolul, sub influenţa unei enzime elaborată de stafilococul auriu, şi anume acetiltransferaza care acţionează prin acetilare, se transformă în 1,3 diacetoxycloramfenicol, complet inactiv din punct de vedere terapeutic. Această enzimă s-a pus în evidenţă şi la enterobacterii, inclusiv B. tific apoi Pseudomonas, H. influenzae, Streptococ, C. perfringens.

Prezenţa microorganismelor, în preparatele medicamentoase, constituie un indicator al condiţiilor în care sunt fabricate acestea, microorganismele provenind din: materiile prime, din aerul înconjurător, de la preparator, de la veselă, ustensilele şi aparatura de lucru din timpul preparării şi de la materialele de condiţionare şi de ambalare. Faţă de aceste surse de infectare şi dependent de locul de obţinere al preparatelor farmaceutice s-au elaborat o serie de prevederi bacteriologice.

6.3.3.2.3.3. Norme bacteriologice pentru preparatele farmaceutice neobligator sterile

Pentru anumite forme medicamentoase, sterilitatea este absolut necesară. În această categorie intră: soluţiile parenterale, oftalmice şi cele care se utilizează în procesul chirurgical.

În ultimul timp se consideră că sterilitatea trebuie să fie îndeplinită şi la preparatele farmaceutice destinate a fi aplicate în cavităţile corporale care nu posedă floră microbiană, de tipul: aerosoli, preparatele destinate a fi aplicate pe mucoasa uretrală, preparatele susceptibile să pătrundă în urechea mijlocie, preparatele intrauterine (54), preparatele destinate tratamentelor arsurilor,

preparatele antiulceroase şi preparatele imunosupresive care blochează răspunsul imunitar, suprimând rezistenţa specifică a infecţiei.

S-a stabilit că pentru preparatele de uz local, aspectul contaminării trebuie văzut mai exigent decât la preparatele pentru uz oral (55). În aceeaşi idee, unele preparate de uz oral nu necesită neapărat conservanţi, de tipul:

– preparate care conţin substanţe medicamentoase dotate cu activitate antibacteriană mare (antibiotice, chimioterapice antiseptice);

– exigenţa unui mediu foarte acid sau foarte alcalin;

– prezenţa zahărului în proporţii foarte ridicate (siropul simplu);

– prezenţa alcoolului în proporţii ridicate (spirturi, tincturi);

– prezenţa unor vehicule neapoase (ulei de parafină, glicerină, propilenglicol, Polietilenglicoli lichizi, DMSO) etc;

– prezenţa unor antioxidanţi (bisulfit de sodiu, metabisulfit ş. a.). Pentru formele neobligator sterile au fost elaborate două propuneri:

1. Încărcătura microbiană să nu depăşească în general 100 germeni/g pentru toate preparatele, considerând că, dacă produsul satisface această normă el a fost realizat după regulile de bună practică de fabricaţie (56), comportând în special un control microbiologic satisfăcător al materiilor prime şi că în acest caz nu este necesară cercetarea germenilor patogeni (prevederea a fost oficializată în Suedia) (54).

2. Să se studieze normele adaptate (65) pentru diferite forme farmaceutice; dacă pentru unele pot avea 100 germeni/g, pentru altele se poate tolera o încărcătură mai ridicată cu obligaţia controlului speciilor patogene precum şi a numărului de germeni cu capacitate mare de înmulţire.

Pentru a evita consecinţa cu efecte negative, datorată contaminării medicamentelor, respectiv deprecierea calităţii medicamentului prin degradarea enzimatică microbiană, contaminarea microbiologică a medicamentului este în atenţia OMS-ului, FIP-ului, precum şi a F. D. A. şi alte organisme superioare care

urmăresc calitatea medicamentului.

U. S. P. XVIII prevede un capitol „Microbial limitat tests" de control microbiologic al preparatelor nesterile.

Farmacopeea III Internaţională se preocupă de sterilitatea medicamentului precum şi de standardizarea testului pe lamă cu extract de Limulus polifenus, pentru a facilita evidenţierea pirogenelor din soluţiile injectabile etc.

În cadrul F. I. P. în 1972 s-au împărţit produsele farmaceutice în patru categorii; normele microbiologice fiind în funcţie de categoria din care face parte produsul. Această clasificare este dată în următorul tabel.

Tabelul 6.2. Condiţii privind puritatea microbiologică a produselor farmaceutice

Categoria produsului	Produse	Exigenţe farmaceutice
I.	Preparate injectabile	Sterile
II.	Preparate oftalmice; preparate aplicate pe arsuri şi ulceraţii	Absenţa germenilor viabili într-un g sau ml de produs
III.	Preparate medicamentoase pentru aplicaţii locale, nas, gât, ureche	Limite în bacterii viabile100 germeni/g sau ml Absenţi: Enterobacteriacae Ps. aeruginosa, Stafilococcus aureus
IV.	Alte preparate	Limite în bacterii viabile 1000 - germeni/g sau ml. Limite pentru ciuperci 100 microorganisme pe gram, ml. Absenţi: Enterobacteriaceae, Ps. aeruginosa, Staf. aureus.

FR X (1) prezintă un paragraf „Contaminare microbiană" în cadrul capitolului „Prevederi generale" unde face precizarea generală „în cazuri speciale, în monografiile individuale de substanţe farmaceutice, produse de origine vegetală sau preparate farmaceutice nesterile se prevede controlul încărcăturii microbiene".

La noi în țară, ordinul 588 din 1973 dă indicații producției de medicamente - reguli de asepsie și igienă. Apoi în 1980, Ordinul Ministerului Sănătății nr.120, care se referă la normele tehnice de preparare și administrare a perfuziilor, și Ordinul Ministerului Sănătății publicat în Buletinul nr.6 al Ministerului Sănătății din 1982 se referă la normele tehnice de combaterea infecțiilor intraspitalicești. Ambele materiale se referă la farmacistul care prepară soluții perfuzabile sterile. Astfel pentru boxa sterilă în care se prepară medicamentele, numărul de microorganisme din aer este limitat la maximum 200 și 300/m^3 în timpul lucrului. Exigențele sunt mai mari decât în sălile de naștere sau cele de chirurgie.

Bühlman, încă din 1975, recomandă ca în boxa sterilă să nu se depășească 100 microorganisme/m^3, apoi instalațiile de flux laminar au completat exigențele pentru sterilitatea acestui spațiu, evitând la maxim contaminarea cu microorganisme.

Farmacistul trebuie să lucreze în spiritul unei înalte conștiințe profesionale, încât să cunoască importanța contaminării microbiene și consecințele ei.

Respectând cu strictețe aspectele descrise mai sus, se va reuși ca medicamentul să satisfacă dezideratul de bază „primum non nocere".

6.3.3.2.3.b. Măsuri tehnico-organizatorice pentru evitarea contaminării microbiene a medicamentelor

Contaminarea microbiană a formelor farmaceutice depinde de condițiile în care se efectuează prepararea și de calitatea microbiologică a materiilor prime.

Prin introducerea unor măsuri de igienă în producție s-a observat o îmbunătățire evidentă a calității produselor.

Igiena de producție cuprinde: localul, personalul, ustensilele și aparatele utilizate în procesul de preparare, recipiente de condiționare, ambalajele, condițiile de stocare.

Localul în care are loc prepararea medicamentelor are o serie de camere cu dimensiuni corespunzătoare destinației de funcționalitate.

Pereții și tavanul trebuie să fie netezi pentru a facilita curățirea lor ritmică. Podelele trebuie să fie lustruite pentru a evita

formarea prafului. Filtrul pentru materiale şi personal este anticamera de intrare în camera de producţie. Aici se înlătură învelişul exterior al materiilor prime. În anticameră are loc schimbarea încălţămintei, a hainelor de lucru, spălarea mâinilor.

Vestiarele, spălătoarele, toaletele trebuiesc adecvat dotate, aerisite şi întreţinute sub aspect igienic.

Camerele de depozitare a materiilor prime sau a produselor finite vor avea o ordine şi curăţenie perfecte. Umiditatea, temperatura, lumina, ventilaţia pot influenţa starea igienică a produselor respective.

Camerele de servire a mesei şi camerele de fumat vor fi întreţinute în curăţenie şi vor fi prevăzute cu chiuvete pentru spălarea mâinilor înainte de a intra în celelalte camere ale farmaciei.

În camera laborator, unde are loc prepararea medicamentelor, e necesară o ventilaţie eficientă. Trebuie să se asigure o presiune atmosferică mai mare la locul de muncă, iar aerul proaspăt trebuie filtrat. E necesar ca filtrele să poată fi curăţate şi schimbate cu altele sterile la nevoie.

Ventilaţia trebuie să se efectueze regulat şi sistematic. Trebuie avută în vedere şi direcţia de intrare a curentului.

O mare importanţă o are asigurarea optimă a volumului de aer pe minut pentru fiecare persoană care lucrează într-o încăpere.

Camerele laborator vor avea mese de lucru din inox şi mobilier strict necesar la care să fie accesibilă curăţirea.

Aparatura şi ustensilele care vin în contact cu materiile prime vor fi astfel alese încât să fie uşor demontabile şi curăţate după fiecare întrebuinţare. Mecanizarea mijloacelor de lucru duce la evitarea contaminării microbiene.

Personalul, atât cel care prepară medicamentele, cât şi cel auxiliar, va trebui să păstreze o igienă personală riguroasă (57).

Personalul va lucra cu părul acoperit cu bonete care se schimbă zilnic.

Mânuirea materialelor pe cât posibil se face cu mănuşi de cauciuc. Mulţi microbi sunt eliminaţi prin tuse, strănut şi chiar vorbire; de aceea utilizarea măştilor de faţă este esenţială.

Starea de sănătate a salariaţilor va fi urmărită periodic. Nu vor participa la activitatea farmaciei purtătorii de boli infecţioase sau

de răni deschise în părţile libere ale corpului.

Condiţionarea medicamentelor se va face în flacoane curăţate prin spălare cu apă comună încălzită şi detergenţi, cu apă comună şi răcită, cu apă distilată de 1–2 ori. Are loc apoi uscarea lor în etuvă la temperaturi determinate de natura materialului din care sunt obţinute.

Faţă de măsurile descrise rezultă lesne că este necesară îndrumarea pacienţilor, la eliberarea medicamentelor, asupra modalităţii de a menţine starea de igienă a medicamentelor.

6.3.3.3. Metoda îmbătrânirii artificiale folosită în studiul stabilităţii soluţiilor farmaceutice

Până acum aproximativ 2 decenii în urmă, stabilitatea soluţiilor medicamentoase se aprecia prin stocarea lor la temperatura camerei (20–30°) şi prin dozarea principiului activ la intervale de 30 zile. Astfel de tehnică era de durată şi nu era corectă, deoarece temperatura camerei variază între zi şi noapte, vară şi iarnă, zonă geografică, ş. a. (Sterescu M. : Pract. farm. Bucureşti, 1972, 3, 3–10).

Factorii care influenţează stabilitatea soluţiilor sunt: căldura, lumina, oxigenul, acţiunea pH-ului, polaritatea solventului, interacţiunea dintre diferitele substanţe din soluţie ş. a. Împotriva luminii şi a oxigenului se pot lua măsuri eficiente, acţiunea unor factori se poate aprecia teoretic, însă acţiunea căldurii este imprevizibilă, de aceea în cele ce urmează vom prezenta acţiunea temperaturii asupra stabilităţii soluţiilor medicamentoase.

Metoda îmbătrânirii artificiale permite să se obţină în câteva zile date privitoare la stabilitatea principiilor active din soluţiile respective. Prin această metodă influenţa variaţiilor de temperatură este urmărită riguros folosind ecuaţiile cinetice din tabelul 6.3.

Deoarece marea majoritate a proceselor studiate sunt de ordinul I sau pentru simplificare pot fi considerate de ordinul I, ne vom referi în exemplele prezentate numai la reacţii de ordinul I.

Studiul îmbătrânirii artificiale se poate face cu ajutorul termostatelor sau aparate la care se face o creştere liniară a temperaturii (condiţii neizoterme).

Când se folosesc termostatele se încălzeşte soluţia de examinat, de preferinţă înfiolată, la trei temperaturi diferite. Se

recomandă să se înceapă cu temperatura cea mai ridicată, pentru a avea o viteză de descompunere cât mai mare.

Condiția este ca în soluția de cercetat să nu aibă loc și alte procese de descompunere, decât acela care ne interesează.

Din soluțiile cercetate se prelevează la intervale regulate probe care sunt analizate privind cantitatea principiului activ, iar din rezultatele obținute se calculează constantele de viteză pentru temperaturile respective.

Folosind valorile constantelor de viteză la două temperaturi diferite, se calculează valoarea energiei de activare din relația 6.7.

$$\log = \frac{K_2}{K_1} = \frac{E}{2{,}303R}\left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}\right) \quad (6.7)$$

Din valoarea energiei de activare se poate determina constanta de viteză la orice temperatură, pe cale grafică, folosind ecuația Arhenius.

$$k = Ae\frac{E}{RT} \quad (6.8.)$$

scrisă sub forma:

$$\log k = -\frac{E}{2{,}303R} \bullet \frac{1}{T} + \log A \quad (6.9.)$$

De exemplu, dacă pentru clorhidratul de aneurină este valabilă ecuația următoare:

$$\log k = 5{,}281x10^3 \bullet \frac{1}{T} + 14{,}o8 \quad (6.10)$$

și se calculează valoarea constantei de viteză pentru câteva temperaturi (de exemplu 20° C, 40° C, 60° C) se obține un grafic care arată dependența constantei de viteză față de temperatură (Fig.6.10).

Tabel 6.3.

(Perlia X: Pharm. Acta. Helv., 1967, 42, 265)

Ordinul reacției	Concentrația inițială	Câtul diferențial	Ecuația integrală	$t\frac{1}{2}$	Ecuația dreptei	Panta
0	a	$\frac{dx}{dt} = K$	$K = \frac{x}{t}$	$\frac{a}{2k}$	$x = kt$	k
1	a	$\frac{dx}{dt} = k(a-x)$	$k = \frac{2,303}{t} \log \frac{a}{a-x}$	$\frac{0,693}{k}$	$\log(a-x) = \log a - \frac{kt}{2,303}$	$\frac{k}{2.303}$
2	a = b	$\frac{dx}{dt} = k(a-x)$	$k = \frac{1}{at} \cdot \frac{x}{a-x}$	$\frac{1}{ak}$	$\frac{1}{a-x} = \frac{1}{a} + kt$	k
2	a ≠ b	$\frac{dx}{dt} = k(a-x)(b-x)$	$k = \frac{2,303}{t(a-b)} \log \frac{b(a-x)}{a(b-x)}$	$\log \frac{a-x}{b-x} = \log \frac{a}{b} + kt \frac{a-b}{2,303}$		$k = \frac{a-b}{2,303}$

Graficul din fig.6.10 nu poate fi însă folosit pentru citirea directă a descompunerilor la diferite temperaturi. Pentru a obține un astfel de grafic este necesar să se facă unele transformări ale formulei inițiale.

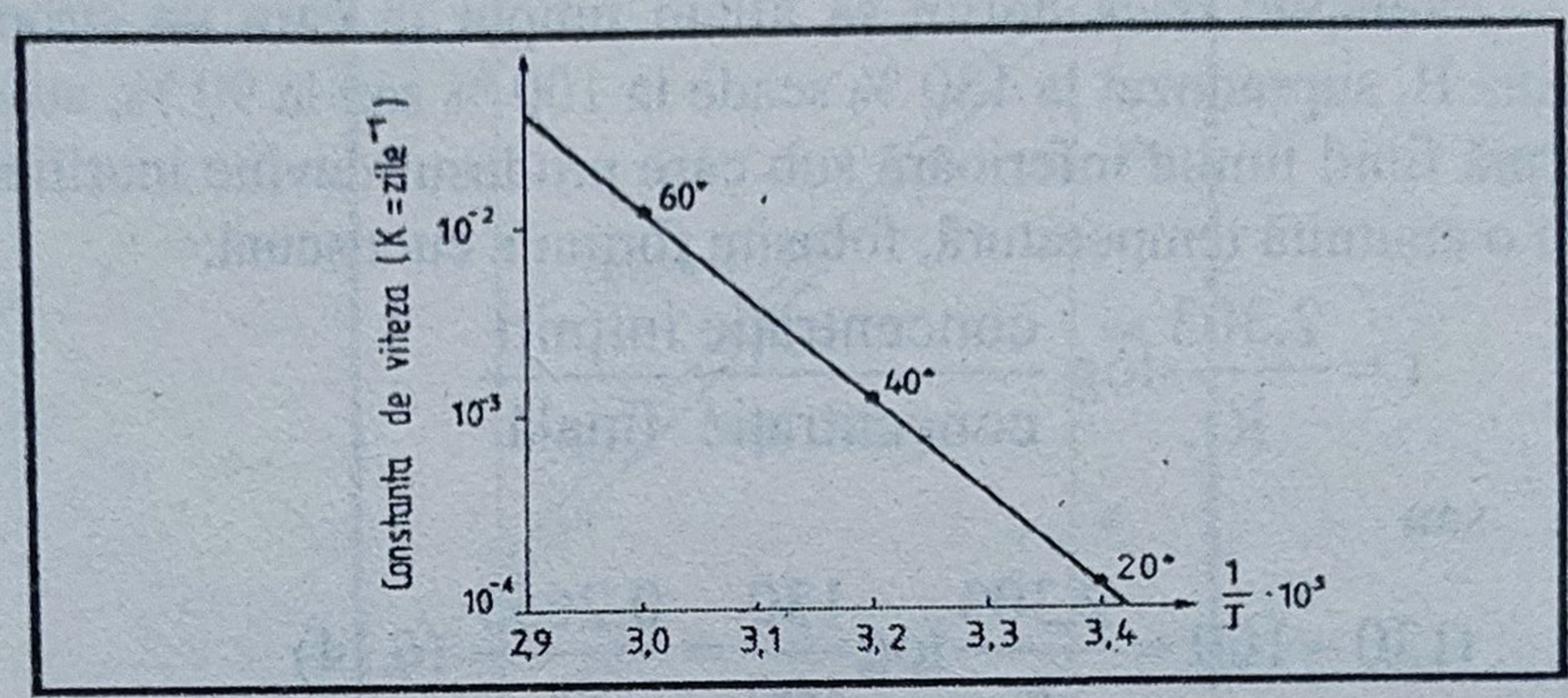


Fig.6.10. Graficul dependenței constantei de viteză k a clorhidratului de aneurină față de temperatură.

Din ecuația cinetică de ordinul 1, scrisă sub forma:

$k = \frac{2,303}{t}(\log C_0 - \log C_1)$ se exprimă:

$$\log t = \log\frac{1}{K} + \log\left(2,303\log\frac{C_0}{C_1}\right) \quad (6.11)$$

$$\log t = \log k + \log\left(2,303\log\frac{C_0}{C_{11}}\right)$$

Ecuația (6.9.) se poate scrie:

$$-\log k = \frac{E}{2,303}\frac{1}{T} - \log A$$

sau

$$-\log k = B\frac{1}{T} - A \quad (6.12)$$

Dacă se introduc expresiile 6.12. în 6.11. se obține:

$$\log t = \frac{E}{2,303R}\frac{1}{T} - \log A + \log\left(2,303\log\frac{C_0}{C_1}\right)$$

sau

$$\log t = B\frac{1}{T} - A + \log\left(2{,}303\log\frac{C_0}{C_1}\right) \quad (6.13)$$

Exemplu: dacă dorim să aflăm timpul în care un sirop de vitamina B, supradozat la 130 % scade la 100 % sau la 90 %, aceasta din urmă fiind limita inferioară sub care produsul devine inutilizabil pentru o anumită temperatură, folosim formula cunoscută:

$$t = \frac{2{,}303}{k}\log\frac{\text{concentrație inițniți}}{\text{concentrație finală}}$$

sau

$$t130-100 = \frac{2{,}303}{k}\log\frac{130}{100} = \frac{0{,}2653}{k} \quad (6.14)$$

$$t130-90 = \frac{2{,}303}{k}\log\frac{130}{90} = \frac{0{,}3675}{k} \quad (6.15)$$

Dacă se introduc în (6.13.) pentru $2{,}303 \log \frac{C_0}{C_1}$ valorile obținute în (6.14.) și (6.15.) obținem:

$$\log t130-100 = B\frac{1}{T} - A + \log 0{,}2623 \quad (6.16)$$

și

$$\log t130-90b\frac{1}{T} - A + \log 0{,}3675 \quad (6.17)$$

sau luând în considerare și ecuația (6.10.)

$$\log t130-100 = 5{,}2811\bullet 10^3\frac{1}{T} - 14{,}087 - 0{,}5812 \quad (6.18)$$

și

$$\log t130-90 = 5{,}2811\bullet 10^3\frac{1}{T}14{,}087 - 0{,}4347 \quad (6.19)$$

Cu ajutorul datelor din expresiile (6.18) și (6.19) putem construi un grafic care ne permite să citim timpul necesar pentru descompunerea care ne interesează (în cazul nostru scăderea

concentrației de la 130% la 100%, respectiv 90%) la orice temperatură.

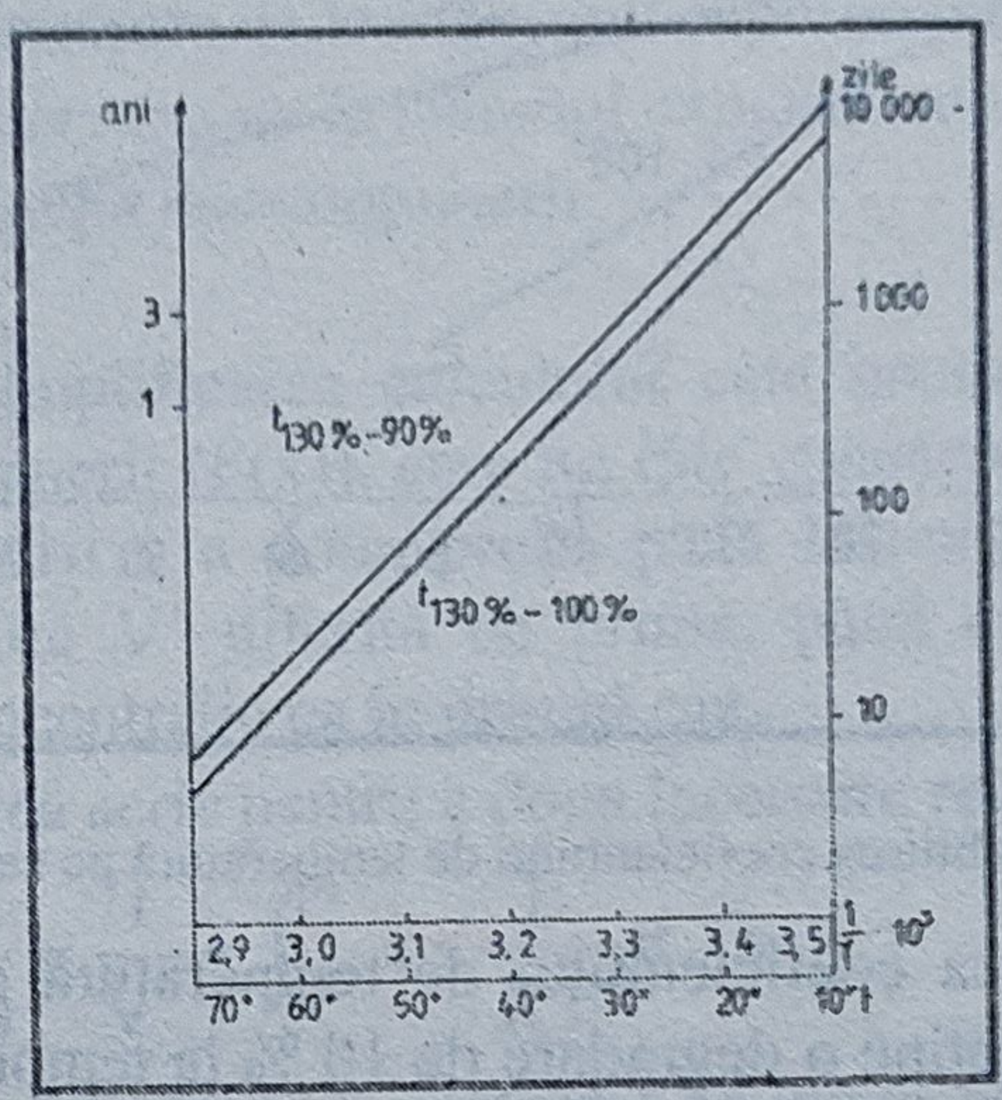


Fig.6.11. Descompunerea vitaminei B_1 în funcție de timp și temperatură.

Pentru a calcula timpul în care are loc o anumită descompunere procentuală la temperatura camerei (20-30°) pentru un proces care a fost studiat prin îmbătrânirea artificială la temperaturi ridicate (90 - 120°), se poate folosi și metoda coeficientului de temperatură Q (Dietez AS. Congres Farmacie Budapesta, 19667, vol I, p.97). Pentru aceasta se stabilește timpul necesar pentru un anumit proces de descompunere la două temperaturi care diferă cu 10°C. De exemplu, în cazul soluțiilor apoase de sulfacetamidă sodică, pentru a afla în ce interval de timp substanța se degradează într-o proporție de 10 % la temperatura de 20° C, s-a determinat timpul necesar pentru a obține același procent de descompunere la 90° C și 100° C. Cunoscând că această descompunere a avut loc în 34 ore la 100°C și în 75 ore la 90° C, s-a obținut pentru coeficientul de temperatură valoarea 2,2 (fig.6.12).

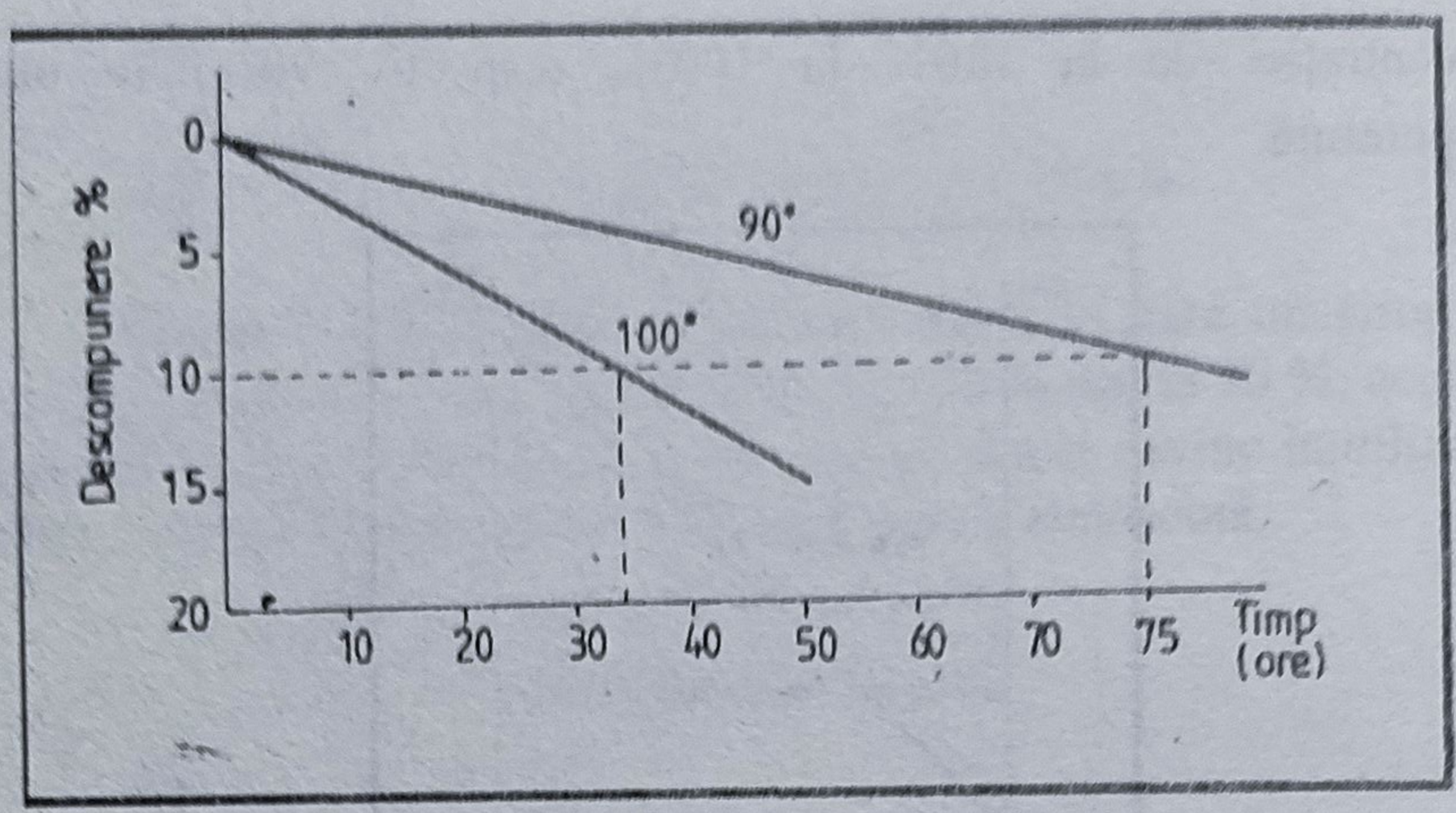


Fig.**6.12.** Stabilirea coeficientului de temperatură pe cale grafică

Cu valoarea coeficientului de temperatură calculăm timpul necesar pentru a obține o degradare de 10 % la temperatura de 20° C pentru soluțiile apoase de sulfacetamidă sodică. Acest timp va fi: 34 x $2{,}2^8$ = 18.670 ore (tabelul 6.4.)

Tabel 6.4. Timpul de degradare al sulfacetamidei sodice în proporție de 10 % în soluție apoasă la diferite temperaturi pentru Q = 2,2

Temperatura°C	Timpul de degradare în ore
100	34
90	34 x 2,2
80	34 x $2{,}2^2$
60	34 x $2{,}2^4$
50	34 x $2{,}2^5$
30	34 x $2{,}2^7$
20	34 x $2{,}2^8$

Studiind cinetica de reacție în condiții neizoterme prin urmărirea scăderii concentrației unui produs de la x_1 la x_2, la creșterea liniară a temperaturii de la T_1 la T_2, putem scrie:

$$\int_{x_1}^{x_2} \frac{dx}{F(x)} = -\frac{1}{V}\int_{T_1}^{T_2} e^{\frac{E}{RT}} dt \quad (6.20)$$

în care:

E = energia de activare

$$V = \frac{dT}{dt} = \text{vitezadeîncăncălz}$$

T_1 = temperatura de la începutul experimentului
T_2 = temperatura de la sfârşitul experimentului
F(x) = funcţia descompunerii

Pentru simplificarea calculului este necesar să se elimine funcţia descompunerii (F(x)), care nu este cunoscută. Pentru aceasta se supune încălzirii o a doua probă până la temperatura T_2, cu o viteză de încălzire V^1 diferită de prima, până obţinem o aceeaşi schimbare de concentraţie ca în primul caz.

Vom putea scrie pentru a doua încercare relaţia:

$$\int_{x1}^{x2} \frac{dx}{F(x)} = \frac{1}{V^1} \bullet \int_{T1}^{T2} e - \frac{E}{RT} dt \quad (6.21.)$$

Din ecuaţiile (6.20.) şi (6.21.) se poate calcula cu uşurinţă energia de activare, dacă cele două experimente pornesc de la temperatura camerei, la care, practic, nu se produc descompuneri.

$$E = \frac{RT_2 \cdot T_2'}{T_2' - T_2} \cdot \ln \cdot \frac{V' \cdot T_2^2}{V \cdot T_2'^2} \quad (6.22.)$$

Din valoarea energiei de activare se pot afla valorile constantelor de viteză, fie prin calcul, fie grafic (se reprezintă logaritmul constantei de viteză k faţă de $\frac{1}{T}$; din pantă rezultă:

$\frac{E}{4,575}$; se poate calcula k, valoarea energiei de activare fiind cunoscută).

Cu ajutorul unui aparat care permite studiul îmbătrânirii artificiale în condiţii neizoterme, tehnica de lucru este următoarea: se iau mai multe probe de soluţii care se înfiolează şi se determină concentraţiile la intervale de timp scurte, în timp ce temperatura creşte liniar.

Se porneşte de la o temperatură scăzută (temperatura camerei). Cunoscând intervalul de timp, temperatura medie (Tr), concentraţiile iniţiale (a_1) şi finale (a_2), constanta de viteză (k) poate fi determinată de ecuaţia:

$$k = \frac{2,303}{\Delta_t} \log \frac{a_1}{a_2} \quad (6.23.)$$

Folosind ecuaţiile (6.22.) şi (6.23.), respectiv relaţiile (6.9.) şi (6.19) se poate calcula cu uşurinţă timpul în care are loc o anumită descompunere pentru o temperatură oarecare.

6.3.4. Colorarea soluţiilor farmaceutice

Colorarea soluţiilor medicamentoase este justificată atât din motive de securitate terapeutică cât şi din motive de ordin estetic şi psihologic.

Astfel, creşterea continuă a numărului mare de preparate impune cu necesitate folosirea oricăror mijloace de distincţie care să permită celor care manipulează medicamentul, în special bolnavilor vârstnici, să recunoască cu uşurinţă produsul necesar.

Ambalajul nu este suficient pentru a diferenţia două medicamente; identificarea lor se face mai uşor după culoare. De asemenea, în cazuri de intoxicaţii accidentale sau sinucideri, coloranţii constituie un indiciu care poate facilita identificarea rapidă a toxicului căutat.

Adesea se colorează soluţiile cu substanţe dezinfectante puternic active pentru a se atenţiona modul de manipulare.

Alături de considerentele de securitate menţionate anterior, fiecare individ manifestă preferinţă pentru o anumită culoare. În cazul soluţiilor medicamentoase, culorile preferenţiale, dependent de sex şi vârstă, pot fi urmărite în tabelul 6.5.

Tabelul 6.5. Preferinţa culorilor pentru soluţii medicamentoase după Jordi, 1962 (citat de 5)

Bărbaţi	Femei	Băieţi	Fetiţe	
verde	incolor	incolor	verde	↑
incolor	verde	verde	albastru	
galben	violet	roşu	incolor	
portocaliu	albastru	galben	portocaliu	
roşu	roşu	incolor	roşu	

Legendă: T - creşte de jos în sus.

Unele siropuri sunt mai atrăgătoare pentru copii când sunt colorate.

Colorarea medicamentelor dă impresia unui preparat mai îngrijit, mai credibil. Aceasta, mai ales în cazul soluţiilor, cu uleiuri volatile cu arome bine definite, când se adaugă un colorant în scopul întăririi efectului urmărit prin aromatizare.

FR X dă la capitolul „Prevederi generale": „Este admisă folosirea în preparatele farmaceutice a unor coloranţi aprobaţi de Ministerul Sănătăţii cu excepţia preparatelor injectabile şi perfuzabile, precum şi a celor oftalmice". Farmacopeele: franceză (61), elveţiană (62) şi Truhaut (63) indică coloranţii folosiţi la prepararea medicamentelor, admişi şi de Comunitatea Economică Europeană (C. E. E.).

Pharmacopeea Helvetica (61) descrie şi modul de folosire: „materialele* colorante trebuie să fie utilizate în concentraţii cât mai mici posibile, atât cât este necesar pentru a colora sau masca preparatele medicamentoase. ".

După Swartz (60), coloranţii sunt definiţi ca substanţe solubile în apă, alcool, uleiuri.

Colorantul ideal trebuie să îndeplinească următoarele condiţii (58):

– să nu afecteze fiziologia organismului;
– să aibă o compoziţie chimică constantă şi definită;
– să fie total hidrosolubil, pentru a evita acumularea

progresivă în organism;

– să aibă stabilitate în limitele largi de temperatură (0–120° C), la lumină, variaţii de pH (2–9), în prezenţa agenţilor oxidoreducători;

– să nu interacţioneze cu substanţele active, excipienţii, flaconul de condiţionare;

– să nu aibă miros sau gust neplăcut.

Coloranţii naturali nu satisfac decât în mică măsură aceste condiţii, se folosesc tot mai larg, coloranţii sintetici care permit obţinerea unui domeniu mai vast de culori stabile cu o putere tinctorială standard (59).

Coloranţii universali admişi sunt: amarantul, eritrosina, galbenul oranj indigotina şi tartrazina în concentraţie de 0,0005–0,001 % la soluţii medicamentoase şi în concentraţie de 0,05–0,1 % în siropuri.

Se practică colorarea soluţiilor cu morfină, a anestezicelor de suprafaţă şi în cazul colirelor dezinfectante pentru nou-născuţi.

Pe plan naţional, Decretul nr.466/28.12.1979 prevede că soluţiile de sublimat corosiv preparate în farmacie pentru operaţii de dezinfecţie se colorează, în mod obligatoriu, înainte de eliberare, cu o culoare vie (fuxină, albastru de metilen) având grijă ca atât pe etichetă, cât şi în registrul de transcriere al reţetelor să se indice substanţa cu care s-a colorat soluţia.

Colorarea produselor aromatizate se face în modul următor: preparatele cu aromă de caise şi portocale în portocaliu, cele cu aromă de ananas şi lămâie în galben, cele cu aromă de cafea şi cacao în brun, iar cele cu aromă de mentă în verde.

Dezavantajele colorării sunt următoarele:

- dificultăţi în aprecierea modificărilor organoleptice ale soluţiilor;

– pot apărea în timp, interacţiuni între colorant şi substanţele medicamentoase, colorant şi celelalte substanţe auxiliare farmaceutice, care pot afecta acţiunea terapeutică, precum şi între colorant şi materialul ambalajului primar;

– pot apărea accidente medicamentoase manifestate prin efecte secundare alergice. Este cunoscută alergia astmaticilor la tartrazină. Din acest motiv s-a propus excluderea coloranţilor

sintetici la medicamentele antihistaminice, eupeptice şi pansamente digestive.

Preparatele lichide administrate parenteral, colirele, picăturile pentru nas, picăturile pentru urechi, inhalaţiile nu se colorează, exceptând cazurile când coloraţia este justificată din punct de vedere medical. În astfel de cazuri se pot folosi numai: galbenul de rezorcină, galbenul de chinoleină, riboflavina, tartrazina, portocaliul GGM, galbenul de alizarină S, amarant-ponceau 4R, indigotina şi negru strălucitor BN.

Utilizarea coloranţilor se face de obicei din soluţii concentrate, tip stoc.

6.3.5. Filtrarea soluţiilor medicamentoase

Soluţiile medicamentoase trebuie să fie limpezi şi clare; condiţii de calitate ce implică operaţiunea de filtrare. În acest sens FR X prevede la monografia „Solutiones", paragraful preparare: „după dizolvare, dacă este cazul, soluţiile se filtrează". De asemenea, farmacopeea română în vigoare face precizarea: pentru „soluţiile care trebuie să fie limpezi, se foloseşte ca etalon de comparaţie un volum egal din solventul folosit la preparare".

Filtrarea este operaţia de separare a particulelor solide în amestec cu un lichid, silind lichidul să străbată printr-un material poros, numit filtru.

Filtrarea nu este numai o simplă operaţie mecanică, ci se explică prin fenomene de: adeziune, capilaritate sau prin fenomene de adsorbţie. Aceste fenomene se datorează faptului că porii Filtrului nu sunt drepţi, ci prezintă cotituri sub formă de zig-zaguri.

Hogen – Poiseuille au stabilit relaţia vitezei de filtrare:

$$\frac{V}{t} = K\frac{Sr^4}{l\eta}\frac{(P-p)}{}$$

V = volumul de lichid scurs;
t = timpul;
r = raza medie a porilor filtrului;

$K = \text{constantă} = \frac{\pi}{8}$

S = suprafața filtrului în contact cu lichidul;
P = presiunea lichidului deasupra filtrului;
p = presiunea pe fața opusă a filtrului;
l = grosimea stratului filtrant;
T = coeficientul de vâscozitate a lichidului.

Ținând seama de factorii care intervin în filtrare se fac intervenții farmacotehnice. Astfel, în vederea măririi randamentului de filtrare, se mărește suprafața de filtrare, diferența între cele două presiuni prin crearea suprapresiunii sau micșorarea sub filtru cu ajutorul vidului. Se folosesc strate filtrante foarte subțiri, iar vâscozitatea se micșorează prin încălzirea lichidului.

Materialele filtrante trebuie să îndeplinească o serie de condiții de |calitate: să aibă rezistență mecanică, rezistență chimică și posibilitatea de regenerare.

Materialele filtrante pot fi: fibroase (hârtia de filtru, vata, asbest), poroase (sticla, ceramica), țesături (textile, metalice), cu perforații (din sticlă sau tablă) și granuloase (nisip, pulbere de sticlă). O altă categorie de filtre o reprezintă membranele filtrante naturale sau sintetice numite și ultrafiltre sau membrane dializante.

Hârtia de filtru este constituită din celuloză pură, presată, neîncleiată care nu trebuie să cedeze: metale grele, fier, substanțe grase. Pentru a-i mări rezistența mecanică se pergaminează prin nitrare menajată. Hârtia de filtru utilizată în practica farmaceutică are porii de 3,5–70 microni. Pentru a mări randamentul se folosește hârtia plisată sau filtrarea sub presiune redusă folosind pâlnia Büchner.

Vata este constituită din fibre de celuloză. Trebuie să îndeplinească condițiile de calitate prevăzute de F. R. X la monografia Gossipium depuratum. Adesea se folosește vata și tifonul, așezând un strat de vată între două fâșii de tifon. Această filtrare este rapidă și se aplică la soluții vâscoase: siropuri, mucilagii, soluții extractive apoase ș. a.

Materialele filtrante tip țesături: pânza de bumbac, in,

cânepă, țesături de lână sau fibre sintetice. Țesăturile se folosesc împăturite și puse în pâlnie.

Fibrele de nylon sunt rezistente mecanic și chimic, nu sunt indicate pentru acizii minerali și substanțele oxidante.

Materialele filtrante poroase sunt filtre confecționate din: ceramică, porțelan poros, sticlă poroasă, pământ de diatomee. Au formă de: plăci, tuburi, lumânări sau bujii.

Plăcile de sticlă poroasă sunt fixate în interiorul unor pâlnii de sticlă. Dimensiunea porilor este indicată prin cifre, iar calitatea de rezistență la variații de temperatură, agenți chimici sunt indicate prin litere. Cel mai utilizat este tipul G.,

Pentru a grăbi filtrarea se folosesc straturi suprapuse de plăci de tip G 3/5 care prezintă două plăci: una cu porozitate 3 așezată deasupra stratului cli porozitate mai fină, numărul 5.

Curățirea acestor filtre se face turnând pe plăcile de filtrare, acid sulfuric 80 % în care se adaugă 3–5 % azotat de potasiu, se lasă 12 ore apoi se spală cu multă apă.

Filtrarea prin membrane semipermeabile se numește ultrafiltrare. Membranele semipermeabile sunt așezate totdeauna pe un suport sau impregnează un material filtrant; au porii standardizați între 0,1–100 microni.

Filtre folosite în farmacie

Pentru filtrarea unor cantități mici de lichid se folosește filtrarea la presiune hidrostatică.

Filtrarea la presiune hidrostatică are loc prin străbaterea materialului filtrant de către lichid prin propria sa presiune care este proporțională cu înălțimea coloanei de lichid care se află deasupra materialului filtrant. Pentru filtrare se folosesc pâlnii pe care se așează hârtia de filtru netedă sau plisată.

Când se filtrează cantități mari de lichid, se protejează vârful filtrului cu un tampon de vată sau cu o bucată de tifon.

Pentru a mări viteza de filtrare, mai ales când lichidul trebuie să străbată un material filtrant cu porii fini sau pentru a obține o scurgere mai completă a lichidului și eventual uscarea precipitatului, se recurge la filtrarea cu ajutorul vidului care se aplică în vasul de colectare, sub materialul filtrant.

Pentru filtrarea în vid se folosesc pâlniile Büchner din porțelan sau din sticlă.

Filtrarea la vid se poate realiza şi cu ajutorul conurilor de porțelan, care au suprafața sprijinită pe o pâlnie de sticlă obişnuită, cu ajutorul unui inel de cauciuc fixat la marginea superioară a conului. În interior se introduce un filtru neted. Față de pâlnia Büchner, acest dispozitiv prezintă avantajul unei suprafețe de filtrare mai mare, unei curățiri uşoare şi unei adaptări simple la pâlniile obişnuite.

Când cantitatea de reziduu solid este neglijabilă se utilizează *filtrarea inversă:* Ace,astă filtrare se realizează în felul următor: pâlnia de filtrare, la gura căreia este fixat materialul filtrant, se introduce în lichidul de filtrat şi tija se pune în legătură printr-un tub de cauciuc cu vasul colector, în care se face vid.

Pentru filtrarea inversă se folosesc dispozitivele cu placă poroasă numite pipe filtrante (fig.6.13).

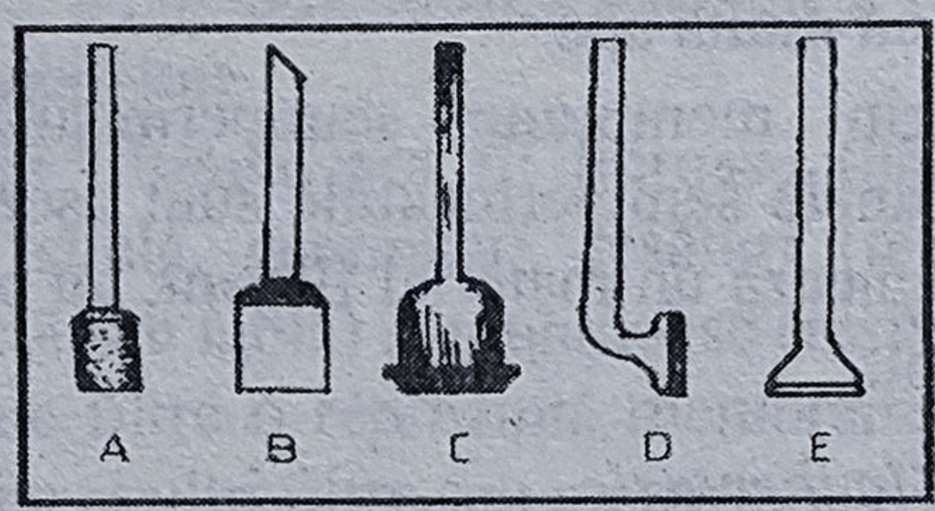


Fig.6.13. Pipe filtrante pentru filtrarea inversă

În acelaşi scop s-au construit vase cilindrice din material poros ceramic, denumite celule Pukal, în care filtrarea se face pe întreaga suprafață a vasului.

Filtrarea lichidelor volatile, sub presiune, nu este indicată din cauza pierderilor.

La filtrare cu ajutorul vidului, diferența de presiune care apasă asupra lichidului este de maximum o atmosferă. De multe ori această presiune este insuficientă pentru a forța lichidul să străbată materialul filtrant. De aceea se recurge la dispozitive în care la suprafața lichidului se exercită o presiune de câteva atmosfere sau chiar lichidul se presează prin materialul filtrant.

Presiuni mari se pot realiza presând deasupra lichidului cu un

compresor sau punând vasul în legătură cu un tub cu bioxid de carbon, azot sau hidrogen sub presiune.

Filtrarea sub presiune se realizează în laborator cu filtrul Seitz, care are un capac superior aşezat pe pâlnia de filtrare, cu deschidere, pentru legătura cu sursa de presiune.

Prin construcția lor, filtrele Seitz pot funcționa ca filtre sub presiune sau filtre la care se aplică vidul sub materialul filtrant, în vasul de colectare al: lichidului filtrat.

Acest tip de filtrare este aplicat în farmacie, dar mai mult în plan industrial.

Filtre folosite la filtrarea soluțiilor farmaceutice realizate în industrie

Filtrele industriale funcționează pe acelaşi principiu - de trecere a lichidului de filtrat prin materialul filtrant, la presiune normală, cu ajutorul vidului sau al presiunii.

Alegerea filtrului potrivit se face în funcție de natura şi cantitatea lichidului de filtrat, după materialul filtrant şi după scopul filtrării (se reține lichidul sau partea suspendată).

Filtrele care funcționează la presiune normală sunt rare în industrie. Un astfel de filtru este filtrul olandez, prezentat schematic în fig.6.14. Este constituit dintr-un vas mare, de obicei cilindric, din lemn, prevăzut cu un indicator de nivel şi robinet de scurgere.

În vasul mare pătrunde un altul mai mic din cupru cositorit, cu fundul găurit, iar la fiecare orificiu este sudat un tub cilindric de care este fixat sacul filtrant din pânză. Fiecare sac are diametrul între 10–15 cm şi lungimea până la 200 cm.

Vasul se acoperă cu capac. Lichidul de filtrat se introduce în vasul din interior, iar lichidul filtrat trece în vasul exterior, de unde se scoate prin robinet. Se întrebuințează în industrie la filtrarea siropurilor, tincturilor, uleiurilor medicinale ş. a.

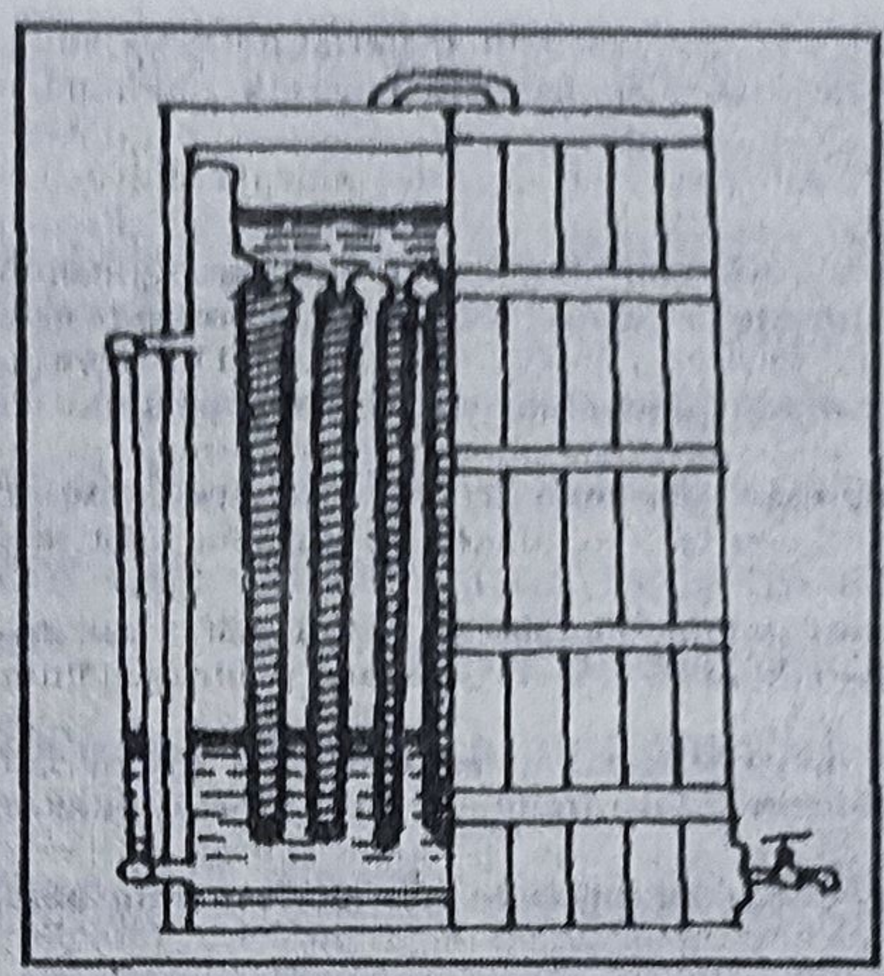


Fig.6.14 Filtru olandez

Dintre filtrele care funcționează sub presiune redusă, menționăm tipul: cel mai simplu, *filtrele nuce,* constituite din gresie, oțel antiacid sau material ceramic. Acestea sunt constituite din 3 părți: partea superioară de formă cilindrică sau tronconică, placa perforată şi vasul colector inferior. Vasul colector este adaptat etanş de partea superioară şi este în legătură cu pompa de vid printr-un tub lateral la partea superioară. La fundul vasului colector se află un tub de descărcare, prevăzut cu robinet. Pe placa perforată se aşează materialul filtrant (pânză de bumbac, in, iută, azbest).

Filtrele nuce sunt ieftine, simple, uşor de mânuit. Se întrebuințează mai ales atunci când substanța insolubilă este în cantitate redusă, deoarece suprafața de filtrare este destul de mică.

Filtrele cu tobă funcționează de cele mai multe ori cu vid. Sunt construite dintr-o suprafață de filtrare cilindrică 0,5–20 cm^2 şi au o turație lentă în jurul unui ax orizontal. Suprafața exterioară a cilindrului „tobei" este formată din sita metalică, peste care este întins materialul filtrant format din țesături. La unele filtre, interiorul tobei este împărțit în camere aşezate radial.

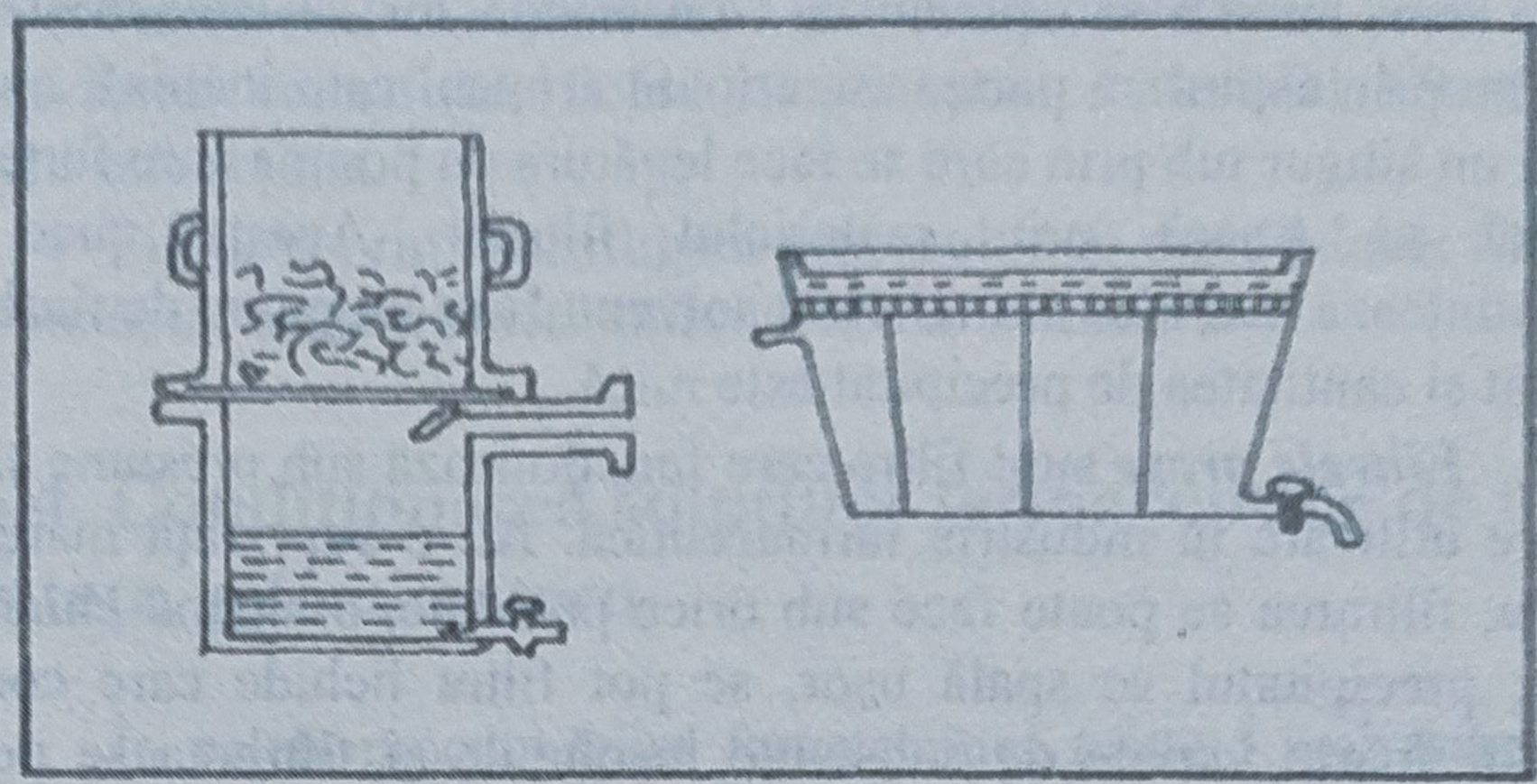


Fig.6.15 Nuce Filtrante

Tobele de filtrare pot funcționa cu suprafața filtrantă fee la exterior, fie la interior; în ultimul caz, materialul filtrant este fixat la interior. Când suprafața filtrantă este la exterior, prin rotire, toba pătrunde într-o cuvă, în care se află amestecul de filtrat, agitat cu un agitator.

În interiorul tobei se produce vid astfel că lichidul din cuvă este absorbit, iar precipitatul se depune pe peretele tobei care este în final curățit de un cuțit (fig.6.16).

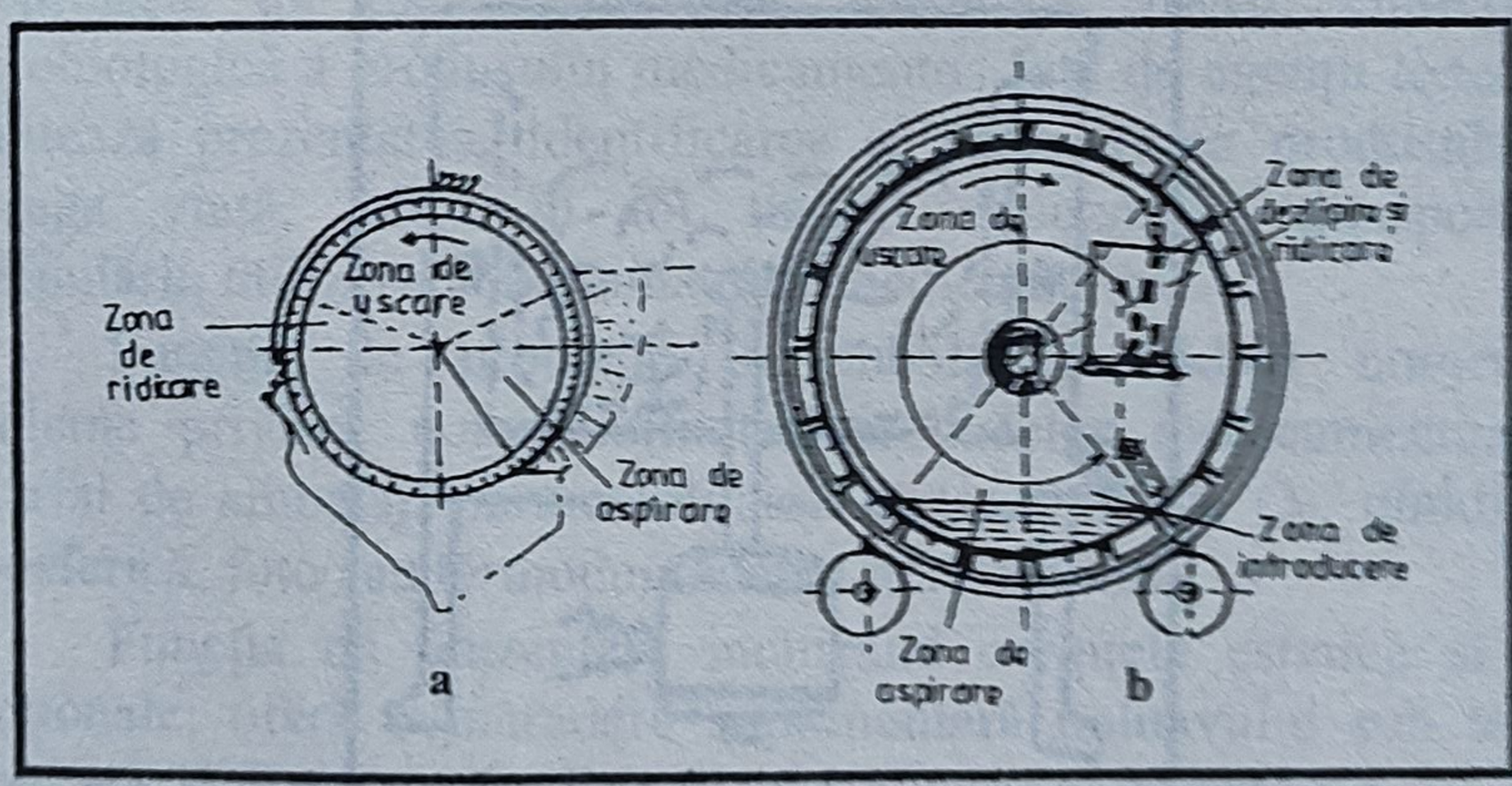


Fig.6.16. a. Filtrul tobă cu filtrare exterioară; b. Filtrul tobă cu filtrare interioară

Filtrele cu tobă au randament mult mai mare decât nucele și funcționează continuu.

Din cadrul filtrelor care funcționează sub presiune, cele mai

simple sunt nucele sub presiune. Construcţia lor se deosebeşte de celelalte prin faptul că partea superioară a nucei este închisă, având numai un singur tub prin care se face legătura cu pompa care forţează lichidul să treacă prin materialul filtrant. Aceste nuce se întrebuinţează mai ales atunci când solventul are un punct de fierbere coborât şi cantitatea de precipitat este mică.

Filtrele prese sunt filtre care funcţionează sub presiune şi au o mare utilizare în industria farmaceutică. Au o suprafaţă mare de filtrare, filtrarea se poate face sub orice presiune, atingând chiar 12 atm. ; precipitatul se spală uşor, se pot filtra lichide care conţin cantităţi foarte variate de substanţe insolubile şi filtrarea se poate realiza atât la temperatura normală cât şi la cald.

Centrifugele de filtrare. Sunt aparate prevăzute cu o tobă care se poate roti în jurul unui ax acţionat de motor electric şi foloseşte forţa centrifugă pentru prepararea, filtrarea, uscarea şi spălarea sedimentelor.

Centrifugele de filtrare (fig.6.17.) au pereţii laterali ai tobei perforaţi pe când celelalte centrifuge au altă construcţie.

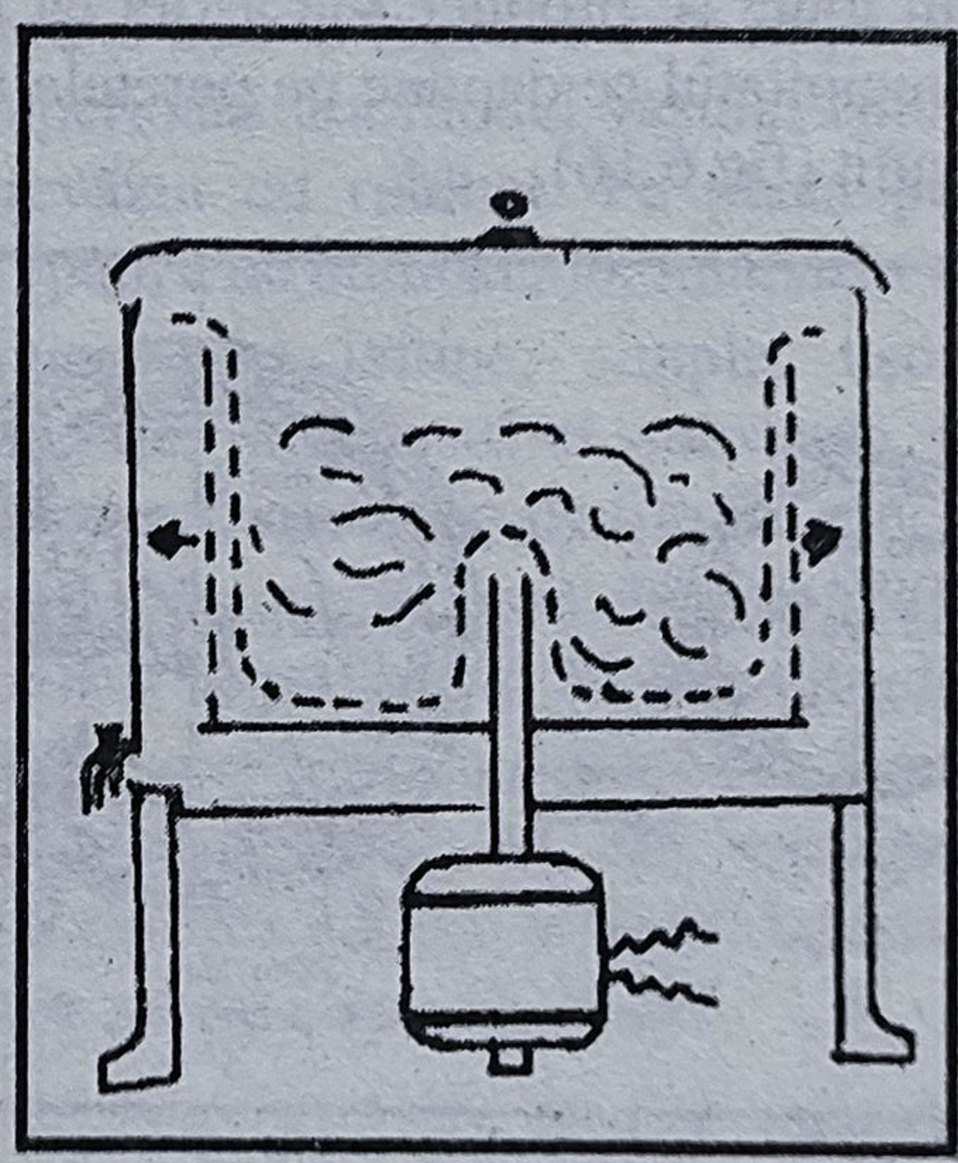


Fig.6.17. Centrifugă cu filtrare

Peretele tobei poate servi ca material filtrant, sau pe suprafaţa internă a tobei se fixează o pânză sau alt material filtrant.

Amestecul de filtrat este introdus în interiorul tobei şi din cauza forţei centrifuge, lichidul trece prin materialul filtrant, iar solidul este reţinut.

Filtrarea prin centrifugare este mult mai rapidă decât filtrarea obişnuită, iar separarea lichidului este mai avansată.

6.4. Condiţionarea soluţiilor farmaceutice de uz intern şi/sau extern

În paleta preocupărilor farmaceutice privind realizarea unui medicament de calitate, un loc important îl ocupă condiţionarea şi ambalarea.

Condiţionarea medicamentelor reprezintă plasarea produsului medicamentos într-un ambalaj primar după care, la nivel industrial, are loc şi condiţionarea secundară numită adesea ambalare.

Ambalajul primar se referă la recipientele care vin în contact direct cu produsul medicamentos, iar ambalajul secundar este constituit din materiale necesare protejării, înmagazinării şi difuzării unui medicament. Ambalajul face parte integrantă din medicament şi îndeplineşte un rol de protecţie mecanică, fizică, chimică şi microbiologică a produsului medicamentos faţă de agenţii externi şi facilitează prezentarea, identificarea şi promovarea produsului pe întreaga viaţă, adică în tot timpul depozitării, transportului, manipulării, utilizării şi administrării medicamentului.

Funcţia de protecţie a ambalajului ridică numeroase probleme privind: compatibilitatea produselor medicamentoase - material de ambalaj, permeabilitatea materialului la O_2, umiditatea atmosferică, foto sau termodegradarea materialului ş. a.

Funcţia de prezentare incluzând cerinţele estetice şi cele funcţionale; oferă o încredere suplimentară bolnavului sub aspect psihologic şi respectiv facilitează manipularea şi transportul.

De asemenea, ambalajul oferă informaţii pentru identificarea produsului şi a firmei producătoare precum şi date referitoare la conţinut şi la posologie.

Deoarece operaţia de ambalare constituie o fază esenţială în

cadrul procesului de producţie al unui medicament, alegerea unui ambalaj optim trebuie să ţină seama de formularea şi procesul tehnologic utilizat, al produsului medicamentos depus ambalării. Formularea, dă detalii utile asupra substanţelor medicamentoase şi auxiliare din compoziţia medicamentelor când se pot face reflecţii asupra proprietăţilor fizico-chimice şi se pot previziona interacţiile din timpul stocării cu agenţii externi de mediu sau cu materialele de ambalaj. De asemenea, procesul tehnologic (condiţiile de dizolvare, ordinea şi modul de adăugare al componentelor, folosirea substanţelor - ajutătoare etc.) dă indicaţii orientative, utile pentru alegerea materialului de ambalaj.

Materialele de ambalaj trebuie să îndeplinească numeroase condiţii de calitate:

– să fie rezistente într-un domeniu larg de umiditate şi temperatură; să fie rezistente la acţiunea luminii şi la îmbătrânire;

– să aibă rezistenţă mecanică corespunzătoare;

– să nu reacţioneze fizic, chimic cu produsele medicamentoase;

– să împiedice pătrunderea de lichide, gaze, pulberi în interiorul recipientului;

– să fie rezistente la acţiunea microorganismelor.

În majoritatea farmacopeelor există indicaţii precise privind condiţiile pe care trebuie să le îndeplinească diferite recipiente.

FR X, în capitolul „Prevederi generale”, indică:

„Recipientele vin în contact direct cu substanţele farmaceutice, cu produsele vegetale şi cu preparatele farmaceutice. Recipientele şi dopurile nu trebuie să cedeze din componentele lor şi nu trebuie să interacţioneze fizic sau chimic cu produsele conţinute. Recipientele şi dopurile trebuie să corespundă condiţiilor de calitate prevăzute în normativele respective în vigoare. Prin „recipiente bine închise” se înţelege că acestea trebuie să protejeze conţinutul de mediu extern prin evitarea contaminării cu produse solide sau lichide, în condiţii corespunzătoare de conservare, manipulare şi transport. Prin „recipiente închise etanş” se înţelege că acestea trebuie să protejeze conţinutul de mediul extern, prin evitarea contaminării cu produse solide, lichide, vapori, gaze sau microorganisme şi trebuie să împiedice pierderea apei de cristalizare

sau evaporarea solvenţilor, în condiţii corespunzătoare de conservare, manipulare şi transport. ”

Materialele de ambalaj uzuale; sticla sau materialele plastice asigură parţial nemodificarea calităţilor iniţiale ale medicamentelor. De aceea este admis, în cazul condiţionării soluţiilor medicamentoase, ca pH-ul să se poată modifica cu cel mult o unitate.

Fenomenele secundare, întâlnite adesea la materialele de ambalaj care pot conduce uneori la neechivalenţe terapeutice la produşi medicamentoşi identici (64, 65) sunt:

– fenomene de sorbţie a substanţelor active sau a substanţelor auxiliare până la o anumită stare de echilibru, de suprafaţa recipientului cu repercusiuni asupra conţinutului de principii activi şi riscuri de degradare a preparatului farmaceutic;

– fenomene de desorbţie a componenţilor chimici ai recipientelor, medicamentelor conţinute;

– fenomene de permeabilitate (CX_2, CO_2, vapori de apă, gaze, uleiuri volatile etc.) din atmosferă în interiorul conţinutului recipientului sau invers din interior spre exterior;

– fotodegradarea sau modificarea procesului de polimerizare şi înlănţuire a materialelor plastice în prezenţa medicamentelor sau a factorilor externi.

Alegerea unui recipient se face experimental, ţinând seama de formularea medicamentului, respectiv proprietăţile fizico-chimice ale ingredientelor şi de natura fizico-chimică a materialului de condiţionare.

6.4.1. Materiale de ambalaj

6.4.1.1. Sticla

Sticla este un produs organic de fuziune care prin răcire devine rigid fără a cristaliza şi are ca şi componenţi principali 3 tipuri de oxizi: oxizi formatori de sticlă: SiO_2, B_2O_3, $P_4O_{,10}$, oxizi fondaţi: Na_2O_2, K_2O şi oxizi stabilizanţi: CaO, MgO, BaO, AI_2,O_3, ZnO care-i măresc rezistenţa chimică, mecanică şi termică.

Recipientele de sticlă farmaceutică pentru condiţionarea medicamentelor lichide sunt confecţionate din sticlă borosilicată cu rezistenţă hidrolitică mare sau din sticlă sodo-calcică incoloră sau

colorată cu suprafaţă interioară tratată.

STAS 817-65 şi DIN 1211 (66) prevăd cinci clase de sticlă în funcţie de rezistenţa lor hidrolitică.

Sticlele din clasa I sunt considerate neutre, cu o rezistenţă hidrolitică mare, sticla din clasa a II-a are rezistenţă hidrolitică destul de mare, iar sticla din clasa a III-a are o rezistenţă hidrolitică medie.

Farmacopeea Europeană (67) prevede 3 categorii de sticlă de uz farmaceutic: sticlă tip I şi II cu înaltă rezistenţă hidrolitică şi sticlă tip III, cu rezistenţă hidrolitică medie.

Sticla borosilicat care se încadrează în clasele I şi II de rezistenţă hidrolitică se foloseşte la condiţionarea ambalajelor de uz farmaceutic şi medical,

Sticla calcosodică de clasa a III-a, rezistentă hidrolitic, se foloseşte la flacoanele de condiţionare ale produselor antibiotice. Sticla calcosodică incoloră este folosită la fabricarea fiolelor şi flacoanelor farmaceutice a căror conţinut este insensibil la acţiunea radiaţiilor spectrului vizibil. Sticla calcosodică colorată, în special în brun este utilizată ca material de condiţionare a medicamentelor fotosensibile.

Reacţiile de la suprafaţa sticlei, ale cărei proprietăţi mecanice, optice şi electrice sunt influenţate de temperatură, umiditate şi diferiţi agenţi chimici, sunt determinate de compoziţia chimică a sticlei.

Proprietăţile fizico-chimice ale sticlei prezintă o importanţă majoră în condiţionarea medicamentelor datorită fenomenelor de schimbări şi de modificare ale structurii ambelor părţi (68, 69, 70 ş. a.).

Proprietăţi mecanice

Calităţile mecanice ale sticlei se realizează printr-un tratament termochimic; un şoc termic urmat de un tratament cu o soluţie protectoare.

Dependent de compoziţia chimică, sticla îşi modifică rezistenţa mecanică la suprafaţă, sub acţiunea umidităţii, temperaturii (71) diferiţilor agenţi chimici; adsorbţia gazelor la suprafaţa sticlei determină dezalcalinizarea, relaxează legăturile interatomice şi deteriorează stratul superficial (72).

Proprietățile optice

Indicele de refracție şi reflexie al sticlei variază cu: temperatura, densitatea şi compoziția chimică.

Proprietățile optice ale sticlei pot fi îmbunătățite prin depunerea unor pelicule de SiO_2, TiO_2, MgF_2, CaF_2 când se micşorează coeficientul de reflexie al luminii pe suprafața sticlei de la 4–5 % la 0,3–0,7 %.

Proprietăți electrice

Apa în contact cu sticla hidrolizează punând în libertate ioni Na^+ când conductibilitatea creşte datorită stratului superficial de hidroxilicați. Înlocuirea SiO_2, cu B_2,O_3 şi oxizi de fier sau tratarea suprafeței cu agenți hidrofugi reduc capacitatea hidrolitică a suprafeței sticlei.

Proprietăți fizico-chimice ale suprafeței sticlei:

Adsorbția gazelor. Are loc o adsorbție fizică numită fiziosorbție, dependentă de temperatură, presiune şi natura gazului.

Adsorbția umidității. Suprafața sticlei proaspăt preparată, deosebit de activă, în prezența apei „se dizolvă parțial", cedând alcalinitatea din stratul superficial. Astfel, stratul de ioni de oxigen de pe suprafață este înlocuit de un strat de ioni de hidroxid.

Schematic, suprafața unei astfel de sticle se poate prezenta în fig.6.18.

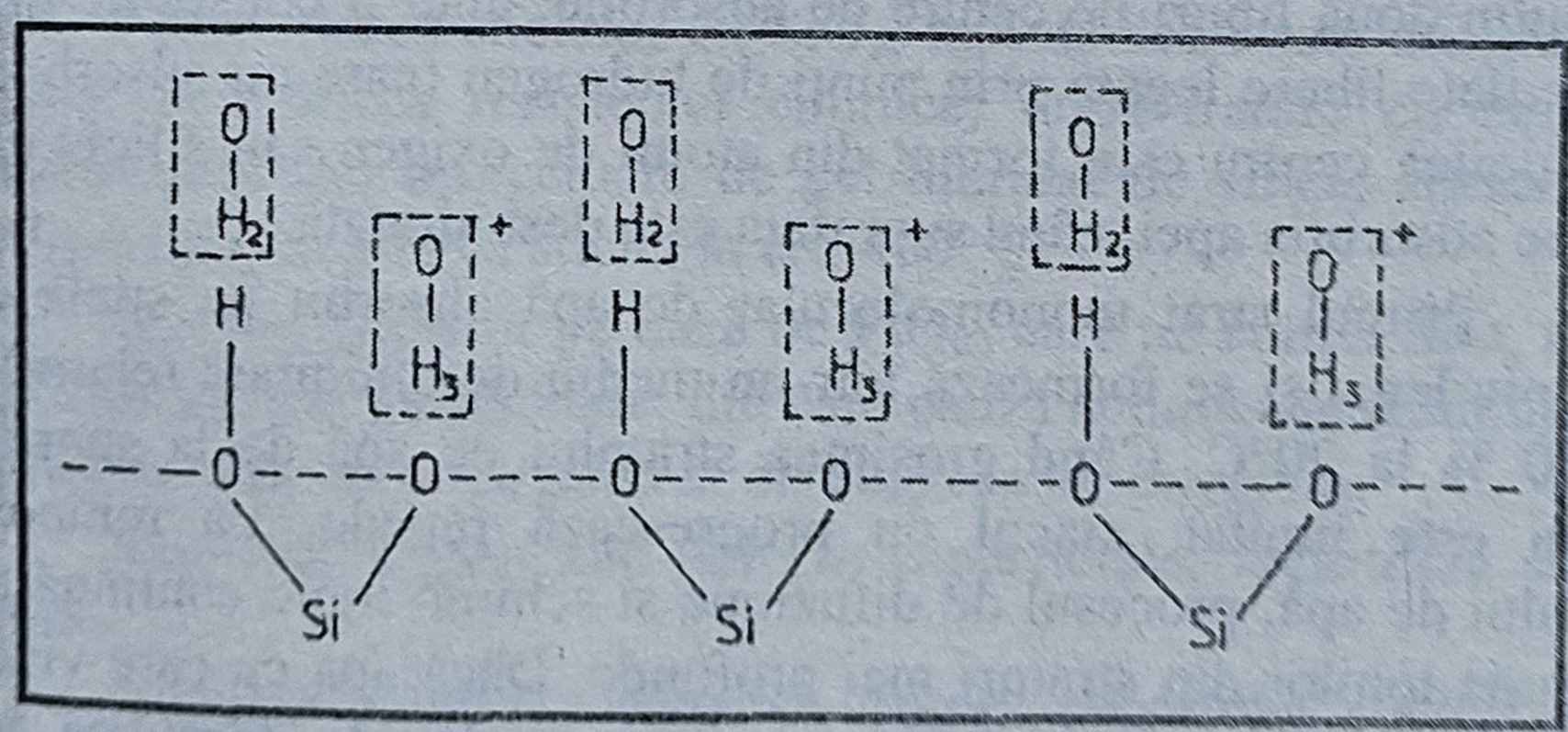
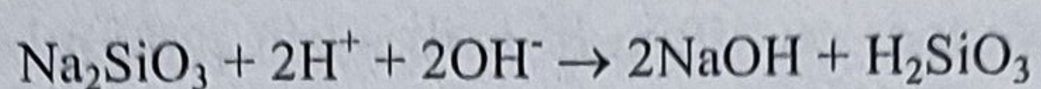


Fig.6.18. Sticla cu suprafața modificată prin adsorbția apei

Conform teoriei lui Weyl (73), adsorbția apei are loc astfel:

protoni apei tind să pătrundă în norul electronic al ionilor de oxigen de la suprafața sticlei mai ușor polarizabili. Reacția care are loc poate fi comparată cu ca reacție acido-bazică, apa fiind considerată acid prin ionii H^+ puși în libertate, iar sticla drept bază, prin cationii metalelor alcaline ş alcalino-pământoase. Când protonul pătrunde în norul electronic a oxigenului, acesta este puternic polarizat și slăbește legătura lui cu cationu de sticlă, fapt ce duce la eliberarea cationului din rețea și combinarea lui cu ionii hidroxil din apă, cu care formează hidroxidul respectiv.



$$Na_2SiO_3 + 2H^+ + 2OH^- \rightarrow 2NaOH + H_2SiO_3$$

Pelicula de apă devine o soluție alcalină care este higroscopică și absorbind umiditatea din atmosferă, se îngroașă. Pe de altă parte rețeaua de SiO_2 se transformă parțial într-uri gel de SiO_2 care formează un gel pe suprafața sticlei. Soluția alcalină este mai agresivă decât apa pură și poate dizolva gelul de siliciu formând hidrosilicați alcalini care pot cristaliza în anumite condiții, depunând pe suprafața sticlei straturi neuniforme de cruste.

Când cantitatea de apă ce vine în contact cu sticla este limitată, atacul chimic nu progresează, suprafața sticlei se alterează, pierde luciul inițial, se pătează și devine mată pe alocuri.

Stratul chimiosorbit permite o adsorbție fizică suplimentară a vaporilor de apă la suprafața sticlei.

Adsorbția apei la suprafața sticlelor cu silicați se datorează a cel puțin două tipuri de centre de adsorbție: unul îl constituie grupe hidroxilate libere legate prin punți de hidrogen (care nu adsorb apa) și al doilea centru este format din atomi de oxigen sau siliciu când are loc adsorbția apei, când suprafața este deshidratată.

Primul strat monomolecular de apă absorbit pe sticlă este puternic legat și se formează într-un mediu de umiditate relativă de 30–50 % la 20°C. Când grosimea stratului de apă de la suprafața sticlei este limitat, atacul nu progresează repede. La reînnoirea stratului de apă, procesul de difuziune și schimb ionic continuă prin extracția ionilor din straturi mai profunde. Dacă apa cu care vine în contact nu este reînnoită, aceste procese duc la formarea unei concentrații mari de hidroxizi, soluția devine alcalină și manifestă asupra sticlei o acțiune mai agresivă comparativ cu apa, putând

dizolva stratul de gel de SiO_2,format la suprafața sticlei.

Cedarea alcalinității sticlei în prezența apei este și în funcție de temperatură; la creșterea cu 10°C sau 20° C are loc o creștere - a alcalinității cu 50 % și respectiv cu 100 % (7.4).

Acțiunea acizilor asupra recipientelor de sticlă

Mecanismul de acțiune al acizilor asupra suprafeței sticlei este analog cu cel al acțiunii apei. După Weyl (73), ionii de hidrogen ai acizilor reacționează cu ionii alcalino-pământoși ai sticlei, se formează acid silicic, după reacția de mai jos:

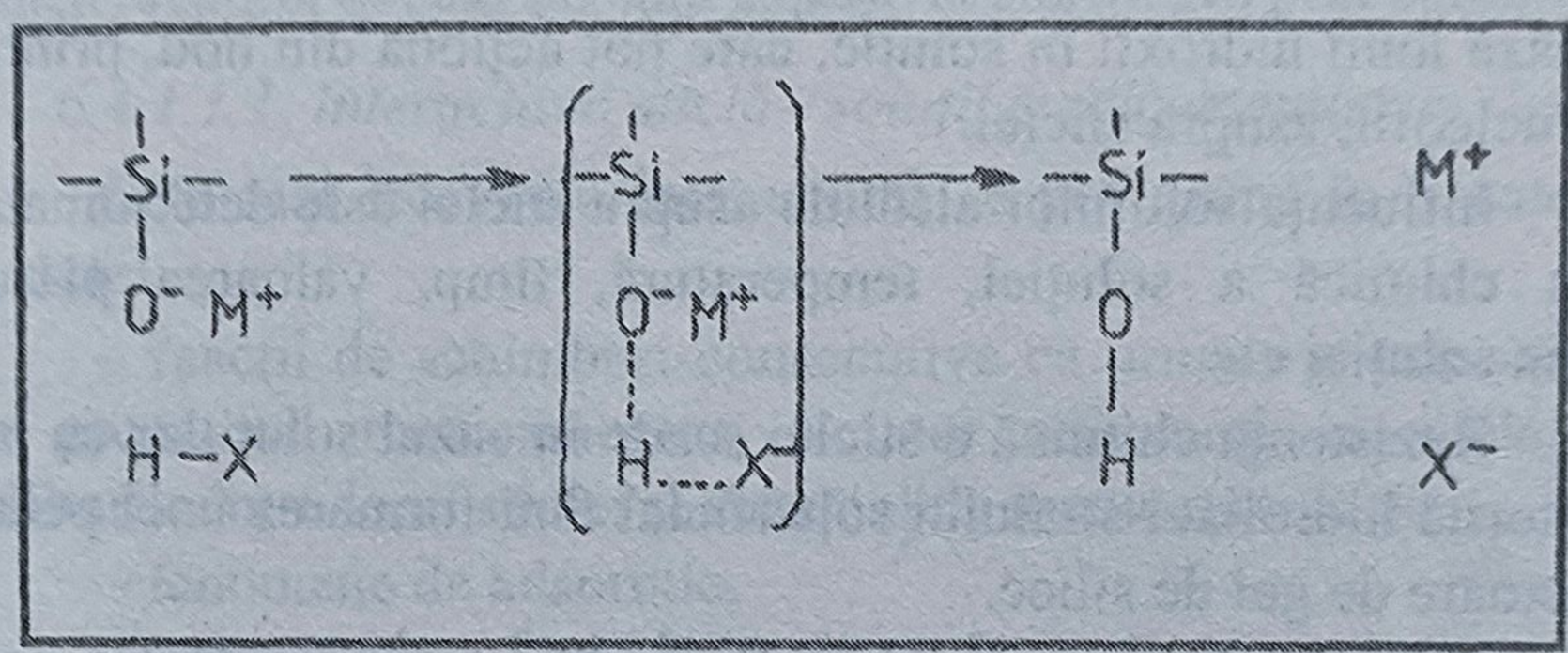


Fig.6.19. Acțiunea acizilor asupra recipientelor de sticlă

Acidul clorhidric dizolvă selectiv B_2O_3, din sticlele silicoboro-sodice, rămânând doar SiO_2, din care cauză sticla devine poroasă.

Comportarea sticlelor cu SiO_2, față de acizi este utilizată, în practică, la mărirea rezistenței chimice; după tratare cu acizi și formarea peliculei protectoare de gel hidratat de silice; acesta este stabilizat prin încălzirea sticlei la cca.400° C.

În cazul sticlelor pe bază de P_4O_{IO} care nu conțin SiO_2 nu se formează pelicule protectoare, din care cauză acțiunea acizilor asupra lor progresează continuu până la distrugerea lor integrală.

Micofisurile sau alte defecte superficiale, facilitează atacul acizilor.

Acțiunea soluțiilor alcaline asupra suprafeței sticlei de la recipientele de condiționare: în mecanismul de acțiune al acestei interacții intră o reacție de hidroliză după schema din fig.6.20.

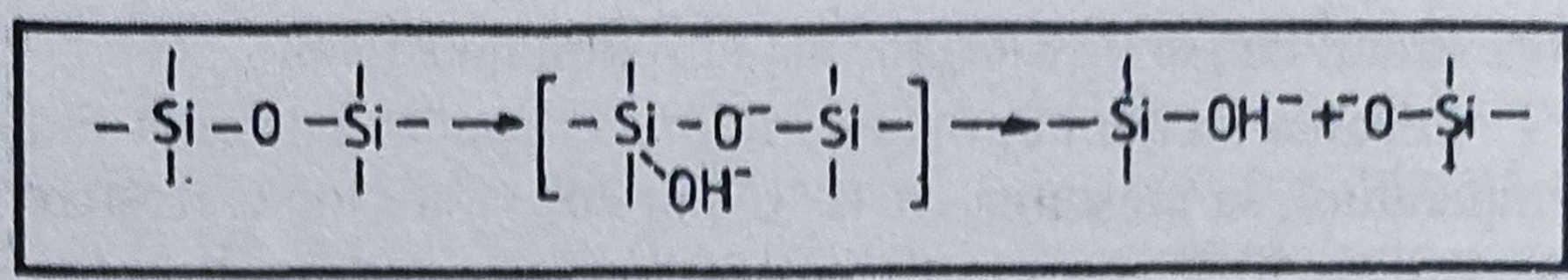


Fig.6.20. Hidroliza alcalină a sticlei

Are loc un atac nucleofil, când ionul hidroxil acționează asupra atomilor siliciu. În urma unui proces de difuziune, un ion metalic din soluție trece în sticlă unde neutralizează sarcina negativă a sticlei. Atacul electrofil al soluțiilor alcaline se explică prin reacția dintre ionul H_3O şi ionii de oxigen de la suprafața sticlei când se formează ionii hidroxil în soluție, care pot acționa din nou, printr-un atac nucleofil, asupra sticlei.

Influența soluțiilor alcaline asupra sticlei este determinată de natura chimică a soluției, temperatură, timp, valoarea pH-ului, agitația soluției etc.

Rezistența chimică a sticlei scade în cazul soluțiilor cu pH > 10 datorită hidrolizei stratului superficial fără formarea unei pelicule protectoare de gel de silice.

Cationii: Pb^{+2}, Ba^{+2}, Ca^{+2}, Zn^{+2}, Al^{+3} au rol protector pentru peretele sticlei alături de soluțiile alcaline. De asemenea şi anionii: fosfat, citrat, complexonul III, când are loc formarea de complecşi sau precipitate cu cationii existenți în soluție şi la suprafața sticlei.

Principalele tipuri de sticle au fost clasificate, în ordine descrescătoare, după rezistența la acțiunea soluțiilor alcaline, astfel: aluminați, borați, silicați şi fosfați.

Acțiunea soluțiilor sărurilor neutre asupra recipientelor de sticlă

Soluțiile sărurilor neutre manifestă o acțiune corozivă mai limitată asupra stratului superficial al sticlei. Acțiunea este determinată de natura chimică, pH, concentrație. Acțiunea corozivă a sărurilor creşte cu creşterea spre alcalin a pH-ului soluției, când are loc formarea unor microprecipitate (75). Soluțiile hipertonice ale sărurilor cu pH neutru manifestă o acțiune corozivă inferioară sărurilor cu pH alcalin. Soluțiile sărurilor neutre care conțin ioni ai metalelor grele, în concentrație foarte mică, produc o deshidratare a peliculei protectoare, a gelului de siliciu, împiedicând astfel difuzia

ionilor de sodiu.

Influenţa factorului suprafaţă-volum asupra stabilităţii chimice a sticlei

Volumul soluţiilor introduse în recipiente de sticlă, influenţează gradul interacţiei sticlă-soluţie. Recipientele cilindrice au suprafaţa cea mai mică, urmate de cele prismatice cu baza octogonală şi apoi cele paralelipipedice.

Recipientele paralelipipedice pot fi utilizate cu bune rezultate la condiţionarea soluţiilor medicamentoase mai puţin sensibile la acţiunea alcalilor şi care nu sunt supuse la sterilizare prin căldură.

6.4.1.1.1. Interacţiuni sticlă - soluţii medicamentoase

Cele mai frecvente interacţiuni se pot grupa în 3 categorii (76) astfel:

– reacţii de schimburi consecutive ca urmare a extracţiei de către preparatul medicamentos, a unor adjuvanţi ai sticlei sau schimburile între ionii sticlei şi substanţele medicamentoase;

– fenomene de adsorbţie;

– modificarea structurii sticlei ca urmare a acţiunii substanţelor medicamentoase asupra sticlei când are loc degradarea sticlei.

Reacţii de schimb

În cazul utilizării sticlelor colorate unele soluţii medicamentoase pot extrage compuşi ai fierului sau manganului, utilizaţi pentru colorarea sticlelor. Ionii de fier şi mangan trecuţi în soluţie pot cataliza oxidarea acidului ascorbic şi chiar a adrenalinei. În cazul utilizării sticlelor sodocalcice, chiar tratate cu SO_2, soluţiile apoase acţionează hidrolitic asupra silicaţilor de sodiu şi de calciu, eliberând ionii de Na^+ şi Ca^{+2}, care migrează din masa sticlei către suprafaţă, cu tendinţa de a trece în soluţie, fiind înlocuiţi cu ioni de H^+ şi H_3O^+. Ionii de Na^+ şi Ca^{+2} utilizaţi cresc pH-ul soluţiei care influenţează negativ unele soluţii medicamentoase: soluţiile de săruri de alcaloizi pot precipita alcaloizii bază, soluţiile de glucoză se colorează în brun când are loc reacţia Maillard; are loc saponificarea esterilor şi lactonelor, racemizarea compuşilor optic activi, degradarea vitaminei B_2(14), adrenalinei, fizostigminei şi

streptomicinei (80).

Când soluţiile medicamentoase conţin CO, sub formă liberă sau bicarbonaţi, are tendinţă de a pătrunde în interiorul sticlei şi de a reacţiona cu Ca^{+2}, formând pe suprafaţa sticlei $CaCO_3$. Acesta se dizolvă parţial sau total.

Sticlele neutre de borosilicaţi sunt mai rezistente la acţiunea hidrolitică a soluţiilor medicamentoase şi pot deveni sticle alcaline. În prezenţa poliolilor sau substanţelor medicamentoase susceptibile de a forma complecşi chelaţi cu borul (soluţii de gluconat, glucoză, manită etc.) alcalinitatea lor creşte mult.

Perhidrolul şi apa oxigenată sunt influenţate în stabilitatea lor de alcalinitatea sticlei şi de acţiunea catalitică a suprafeţei sticlei, de aceea sunt preferate materialele plastice pentru condiţionare.

Adsorbţia substanţelor medicamentoase

Este un fenomen mai puţin descris de literatură. Thoma (78, 79) citează scăderea concentraţiei de compuşi organomercurici şi de clorură de mercur conservate în flacoane de sticlă.

Se mai descrie aşa-zisul „fenomen de creepage", caz particular al fenomenului de adsorbţie (81) în cazul unei interacţii între soluţii diluate de estrogeni şi recipiente de sticlă astupate neetanş.

Degradarea sticlei în masa ei

Soluţiile alcaline atacă sticla prin ruperea legăturii Si-O-, are loc formarea unor pelicule foarte fragile care se rup în paiete insolubile de 30–120 μ. m formate din silice care se depun sub formă de depozit foarte fin, care poate fi observat prin iluminare laterală pe fond negru (la un negatoscop).

6.4.1.2. Materiale plastice

În ultimele decenii, materialele plastice şi-au găsit o tot mai largă utilizare în practica farmaceutică manuală şi industrială, ca materiale de condiţionare şi de ambalaj. Sunt utilizate: PVC, PE, PP, PS admise în majoritatea farmacopeelor moderne şi poliamidele, poliuretanii şj derivaţii de etilceluloză. (82, 83).

Sunt materiale solide, organice constituite din polimeri

macromoleculari asociaţi cu substanţe adjuvante (aditivi) cu rol de plastifianţi, lubrifianţi, emulsionanţi, stabilizanţi, antioxidanţi, coloranţi, catalizatori, inhibitori şi limitatori de catene, antistatice etc. sau adjuvanţi utilizaţi ca materiale de umplutură: talc, mică, bioxid de titan etc.

Pentru practica farmaceutică sunt importante proprietăţile lor: rezistenţa termică, mecanică, plasticitatea, transparenţa, inerţia chimică, sorbţia, adsorbţia, permeabilitatea şi îmbătrânirea.

Rezistenţa mecanică la cele mai multe materiale plastice: polietilenă (PE), polipropilena (P. P.), policlorura de vinil (PVC) ş. a. au o rezistenţă mecanică net superioară sticlei. Spre exemplu, sacii pentru perfuzii confecţionaţi din aceste materiale sunt rezistenţi la 8 Kg/cm^2 precum şi la căderi de la mai mulţi metri.

Plasticitatea. Sunt materiale termoplastice care au o plasticitate însemnată sub acţiunea unor forţe exterioare şi termorigide care se lasă mai puţin deformate.

Transparenţa este dependentă de gradul de cristalizare; cele mai transparente sunt: PVC, PS, care transmit lumina în procentaj de peste 10 %, iar transparenţa inferioară au: polietilenele, polipropilena, poliamidele.

Sorbţia. Este un fenomen fizico-chimic complex de adsorbţie, difuziune şi desorbţie, prezintă o mare importanţă la utilizarea materialelor plastice sub formă de recipiente pentru condiţionarea soluţiilor farmaceutice. Este dependentă de structura chimică şi densitatea materialului plastic, de structura chimică a moleculelor sorbite, de umiditatea relativă, pH, polaritatea mediului ş. a.

Permeabilitatea la gaze, vapori de apă, radiaţii şi microorganisme este datorată structurii neomogene, cristalină şi amorfă a materialelor plastice.

Îmbătrânirea în timp a materialelor plastice

Are loc ca urmare a unor procese complexe: fizice, fizico-chimice şi chimice datorate unor factori interni şi externi când este afectată calitatea lor şi a produselor medicamentoase conţinute.

La proprietăţile mai sus descrise mai adăugăm şi următoarele: inerţia şi rezistenţa chimică, greutatea lor redusă, prelucrarea în forme şi culori atractive (în forme adecvate locului şi

modului de administrare) sunt incasabile, suple, uşor de stocat şi de transportat, ocupă volum mic de depozitare, pot avea utilizare unică datorită preţului de cost scăzut.

Ca şi recipientele de sticlă, recipientele de condiţionare din materialele plastice şi în special cele utilizate la păstrarea soluţiilor medicamentoase trebuie să corespundă anumitor cerinţe de ordin fizico-chimic, chimic şi biologic, impuse de farmacopei şi norme internaţionale;

– să fie transparente, permiţând astfel controlul vizual al conţinutului în timpul păstrării şi înainte de administrare;

– să aibă inerţie chimică faţă de componentele medicamentului;

– să nu cedeze din componenţii lor soluţiei medicamentoase;

– să fie impermeabili pentru aer, umiditate, gaze, vapori, vaze, U. V. şi microorganisme;

– să;menţină sterilitatea conţinutului în prezenţa sau absenţa substanţelor conservate;

– să fie rezistente la lovire, presiune şi întindere;

– să se poată prelucra uşor şi să fie ieftini;

– să nu impieteze manipulările de transport.

Apariţia unor particule în soluţiile medicamentoase condiţionate şi păstrate în recipiente de sticlă sau material plastic este un fenomen cert, raportat de numeroase cercetări (84, 85). S-a pus în evidenţă faptul că numărul particulelor peste 5 microni din flacoanele de plastic a variat între 70–78/1, iar în flacoanele de sticlă între 204–803/1. În cazul când flacoanele sunt agitate energic, numărul particulelor cu diametru de 2 microni poate atinge 20.000/ml, în containere de material plastic.

6.4.1.2.1. Exemple de materiale plastice

Polietilena

Polietilena (PE) are o bună rezistenţă mecanică şi electrică şi o mare stabilitate chimică, este insolubilă în apă şi alţi solvenţi, termic este stabilă până la punctul său de înmuiere (110–130°C).

Varietăţile de PE de densitate mică când sunt iradiate cu raze γ eliberează acizi şi uneori substanţe lacrimogene. (26).

Polipropilena

Polipropilena (P. P.) izotactică prezintă din punct de vedere structural cea mai densă împachetare şi cel mai mare grad de cristalinitate spre deosebire de cea atactică a căror lanţuri sunt liniare, cu structură neregulată şi amorfă. Polipropilena este rezistentă la fierbere sau la temperatura vaporilor de apă, recipientele respective pot fi sterilizate la autoclav la 120°C, are o permeabilitate mai mare faţă de oxigen şi bioxid de carbon, iar unele sorturi se decolorează (24).

Datorită gradului său de cristalinitate, manifestă o capacitate mică de sorbţie.

Policlorura de vinil

Sunt utilizate 3 varietăţi: moale, dură, nedefinită.

Policlorura de vinil (PCV) este puţin solubilă în unii solvenţi, are o mare rezistenţă chimică, este flexibilă şi elastică, chiar la temperaturi scăzute, are o absorbţie redusă a apei şi o permeabilitate mică. Gradul ridicat de transparenţă, rezistenţa mecanică şi chimică însemnate, permeabilitatea redusă, fac ca acest polimer să aibă o utilizare amplă în industria şi practica farmaceutică, ca material de condiţionare a medicamentelor.

Prezintă dezavantajul că nu rezistă la sterilizare cu vapori de apă sub presiune la 120°, când se înmoaie sau se topeşte.

Polistirenul

Polistirenul (P. S.) este un polimer incolor, transparent, solubil în benzen şi stiren, inert şi rezistent faţă de agenţii chimici, are rezistenţă mecanică mică şi permeabilitatea ridicată faţă de apă şi acizi şi nu este indicat la condiţionarea soluţiilor.

Poliamide (p. A.)

Poliamidele pot fi sterilizate prin încălzire cu vapori de apă sub presiune la 120°C.

6.4.1.2.2.1. a. Interacţiuni între soluţiile medicamentoase şi recipientul de condiţionare din material plastic

Interacţiunile care au loc în procesul de stocare al soluţiilor medicamentoase în recipiente afectează calităţile fizice, chimice şi

biologice ale medicamentului. Cele mai frecvente se datorează fenomenelor de gonflare, conservare sau dispersie, specifice compuşilor macromoleculari.

Unele materiale plastice sunt sensibile la acţiunea apei şi a soluţiilor apoase de substanţe minerale (polimerii oxidului de etilenă, acetatul devinil), iar altele au comportare diferită faţă de substanţele organice (acetatul de polivinil poate adsorbi 20 % apă, iar derivaţii de celuloză sunt sensibili la apă; celuloza adsoarbe o cantitate egală de apă, iar acetatul de celuloză se umflă şi poate fi solubilizat de soluţii cu: clorură de zinc, ioduri, bromuri.

Polistirenul şi acetatul de celuloză, deşi au rezistenţă chimică faţă de soluţii acide şi alcaline, se gonflează în contact cu: uleiurile esenţiale, solvenţii organici.

Policlorura de vinil, polietilenele şi poliamidele manifestă o inerţie însemnată faţă de soluţii apoase şi solvenţii organici.

Sorbţia

Sorbţia include două etape: în prima are loc o adsorbţie a substanţelor medicamentoase în zonele din imediata apropiere a sorbantului, apoi are loc o absorbţie (o pătrundere în starturile mai profunde ale materialului plastic).

Adsorbţia

Adsorbţia este un fenomen fizico-chimic specific atât a maselor plastice şi unor constituenţi ai medicamentului, este vorba de un fenomen de chimiosorbţie prin intermediul unor legături cu caracter mai mult sau mai puţin ionic, legături de hidrogen care se stabilesc între cele 2 componente. Fenomenul este influenţat de pH, concentraţia soluţiei, de temperatură, timp, suprafaţa de contact ş. a.

Substanţele medicamentoase cu caracter polar sunt absorbite mai uşor de materialele plastice cu caracter polar, iar cele nepolare, de materiale plastice nepolare.

În general, se consideră că substanţele medicamentoase hidrofobe nepolare şi cele cu structură peptidică cu mase moleculare mici sunt mai uşor şi mai frecvent adsorbite.

Derivaţii fenolici sunt reţinuţi puternic de poliamide. Acizii organici care conţin o grupare fenil sunt mai puternic adsorbiţi comparativ cu cei alifatici. Anestezicile locale (tetracaina şi

hidroxitetracaina) sunt sorbite de poliamide şi P. E., dar nu şi de P. C. V., polipropilenă, polistiren (88). Dăm mai jos un tabel privind sorbţia unor substanţe medicamentoase, condiţionate în diferite recipiente.

Tabel 6.6. Sorbţia unor substanţe medicamentoase din soluţii condiţionate în diferite recipiente (Prasad J. Pharm. Sci.1973)

Substanţa medicamentoasă	Sorbţie %	Sticla	P. V. C
Acid folic	30	–	+
Diazepam	20-40	–	+
Nitrazepam	10–15	–	+
Metohexitol	5–10	–	+
Trinitrat de glicerină	30–60	–	+
Vitamina A acetat	60–80	–	+

De asemenea, P. V. C. manifestă un efect de sorbţie pronunţat şi faţă de violetul de genţiana, hidroxichinolein sulfat, parabeni şi timol.

Săpunurile invertite active sunt adsorbite de PE, PP, PCV şi acetat de celuloză.

Klin (89) a studiat stabilitatea soluţiei cu clorpromazină, clorhidrat de hidroxizin şi clorhidrat de meperidină condiţionată în seringi de sticlă şi/sau de material plastic, păstrate la 4° C şi/sau 44° C la care a făcut verificarea calităţii la intervale determinate de timp. Concluziile arată că soluţiile păstrate la 4° C nu suferă nici o modificare, soluţiile păstrate la 25° C se colorează slab în galben după 360 zile, iar cele păstrate la 44° C se colorează pronunţat în galben după 30 zile după care se tulbură.

Roder (90) a studiat stabilitatea diluţiilor homeopatice în flacoane de sticlă şi de mase plastice. S-a manifestat procesul de adsorbţie la compuşi de Au(III), Fe(III), Hg(II) începând cu concentraţiile D_5/D_6 şi nu s-a manifestat la compuşii cu Zn(II).

Desorbţia

Fenomenul de desorbţie se referă la cedarea şi migrarea aditivilor în soluţii medicamentoase. Pot fi cedaţi monomerii şi substanţele adjuvante. Uleiurile vegetale şi minerale extrag uşor stabilizanţii de la P. E. şi P. P. De asemenea pot fi deplasaţi în soluţiile medicamentoase şi lubrefianţii interni (stearaţii de calciu şi de zinc) sau externi (cerurile din compoziţia maselor plastice).

Aceştia din urmă sunt puţin toxici şi în mare măsură inofensivi.

Permeabilitatea

Toate materialele plastice (M. P.) prezintă un anumit grad de permeabilitate pentru N_2, O_2, CO_2, vapori de apă, lumină, raze ultraviolete, gaze, microorganisme din atmosferă în interior sau invers, prejudiciind conţinutul şi stabilitatea soluţiilor medicamentoase. În general, permeabilitatea la gaze variază în proporţie de 1: 4: 20 pentru N_2, O_2 şi CO_2.

În general, masele plastice lipofile de tipul P. E. prezintă o permeabilitate mai mare pentru molecule mici, lipofile decât pentru cele hidrofile. O situaţie analoagă se întâlneşte în cazul vaporilor de apă care difuzează mai uşor prin esterii celulozei, polistiren, poliamide şi policarbonaţi în timp ce P. E., P. P. şi mai ales P. V. C. cu caracter lipofil au permeabilitatea redusă faţă de apă.

Permeabilitatea se reduce considerabil prin creşterea grosimii foliilor la peste 10 μ. m sau prin acoperirea lor cu aluminiu.

Recipientele de M. P. cu soluţii apoase se menţin la temperatură de maxim 20° C într-o atmosferă cu umiditate 65 %, când pierderile de apă sunt de maximum 5 % pe an, altfel pierderile pot înregistra 5–15 % în acelaşi timp. În cazul soluţiilor sterile există pericolul contaminării microbiene şi fungice din care cauză standardele străine prevăd controlul permeabilităţii la microorganismul Serratia mercenscens, pentru evitarea acestui risc. Datorită permeabilităţii pentru gaze, păstrarea produselor cu uleiuri volatile, ape aromatice, tincturi,extracte, nu este indicată.

Datorită permeabilităţii O_2 soluţiile de acid ascorbic, conservate timp de 7 luni în recipiente de material plastic, au înregistrat o scădere a conţinutului mai mare în flacoanele de poliamidă comparativ cu sticla.

Datorită permeabilităţii CO_2 la soluţia Ringer lactat scade pH-ul semnificativ, comparativ cu soluţia condiţionată în sticlă. Modificarea pH-ului spre acid a soluţiilor medicamentoase cu barbiturice duce la separarea substanţelor active din soluţie, prin precipitare.

De asemenea, şi alte substanţe medicamentoase volatile, camfora, mentolul, nitroglicerina, sunt mult afectate de

permeabilitatea materialelor plastice. Astfel, camfora conservată 3 ani la 20–25° C în recipiente de P. E., suferă pierderi peste 90 %.

Fotodegradarea

Structura chimică a multor polimeri utilizați ca ambalaje, de exemplu, P. E. şi P. P. nu conțin grupări absorbante de raze ultraviolete, polimerii tehnici absorb însă razele ultraviolete, deoarece în cursul procesului de polimerizare la presiune înaltă apar chiar la P. E. grupări >C=0, având ca inițiator Oxigenul. Din această cauză M. P. sintetice li se adaugă absorbanți de ultraviolete ca: o-hidroxibenzofenona, hidroxifenilbenzo-triasolul sau oxidul de zinc.

Prin iradiere la 254 nm, foliile de P. E. cu grosime 0,05 mm lasă să treacă 58 % din radiații, P. P. de 0,05–0,07 mm lasă să treacă 30 %. Polistirenul constituie materialul de ambalaj cel mai adecvat, sub aspectul preparatelor sensibile la lumină.

Prin trecerea luminii sunt facilitate reacțiile de fotodegradare în soluții.

Modificarea gradului de polimerizare şi îmbătrânirea materialelor plastice

Modificarea gradului de polimerizare şi îmbătrânire sunt fenomene lente şi ireversibile, determinate de factorii interni: tensiuni, continuarea reacțiilor lente sau factori externi: temperatură, lumină, umiditate, acțiuni electrice, agenți corozivi etc. Fenomenele sunt însoțite de modificarea rezistenței mecanice, a elasticității, fisurarea, modificarea permeabilității la gaze, vapori, radiații, formare de compuşi toxici.

6.4.2. Testarea recipientelor de condiționare a soluțiilor medicamentoase

Soluțiile farmaceutice se condiționează în flacoane de sticlă sau din material plastic cu dop înşurubat sau cu dop etanş cu sorb.

Prin păstrare soluțiile îşi pot modifica pH-ul, densitatea şi vâscozitatea datorită fenomenelor de sorbție, desorbție, permeabilitate şi reacției cu sorbul sau cu lumina.

Testarea proceselor de interacție material de condiționare - soluție medicamentoasă se face în condiții bine stabilite, prezentate

în tabelul următor.

Tabelul nr.6.7. Condiţii şi durata stocării în vederea testării ambalajelor pentru soluţii medicamentoase

Testul	Condiţii de stocare	Perioada de investigare în luni
Desorbţie	51°C,41°C	3
Densitate	51°C,41°C	1,2,3
Permeabilitate	41°C, 31°C, UR70%	1,2,3
pH	41°, 31°C, UR70%	1,2,3
Sorbţie	41°C, 31°C, UR70%	3

Legendă: UR – umiditate relativă

Influenţa luminii se cercetează prin iradierea flacoanelor umplute cu soluţiile respective, timp de 24 h cu radiaţiile produse de lampă xenon sau un aparat de testare xenon 150. (91).

6.4.3. Etichetarea soluţiilor farmaceutice de uz intern şi/sau extern

Soluţiile farmaceutice realizate în farmacie vor avea etichete cu chenar roşu la cele destinate uzului extern şi chenar albastru la cele destinate uzului intern.

Eticheta va cuprinde: numele farmaciei, semnătura farmacistului preparator, numărul de înregistrare din registrul de reţete, modul de administrare cât mai citeţ, data preparării, condiţiile de conservare şi timpul de valabilitate.

Eticheta preparatelor realizate în serii trebuie să corespundă prevederilor generale naţionale şi internaţionale şi să cuprindă următoarele date:

– denumirea firmei producătoare;
– denumirea preparatului;
– numărul lotului sau al seriei;
– volumul soluţiei;
– ingredientele soluţiei cu referire specială la principiile active, tipul şi concentraţia procentuală;
– data de expirare a preparatului;

– condiţiile de păstrare (temperatură, protecţia faţă de lumină etc.)

La preparatele radiofarmaceutice sub formă de soluţie, *eticheta* va mai cuprinde:

– radioactivitatea pe recipient şi pe mililitru de soluţie la data, şi dacă este cazul, la ora la care s-a făcut măsurarea;

– schema grafică de radioactivitate.

Ambalajul extern, confecţionat adesea din carton, cuprinde aproximativ aceleaşi date ca şi eticheta de pe flaconul de condiţionare.

Bibliografie

1. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X. Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
2. xxx Pharmacopeea Europeene, 1971,vol. I.
3. Kedvessy G. *Tehnologie farmaceutică,* Ed. Med. Budapesta, 1971, 246.
4. Le Hir A., *Abréges de Phrarmacie Galénique,* Ed. VI 1992, 127 -129, Masson, Paris, Milan, Boon.
5. Grecu I., Popovici V. *Substanţe farmaceutice auxiliare,* Ed. Facla, 1988, 60-80.
6. Surdeanu E., Verbuţă Aneta şi colab. *Farmacia,* Bucureşti, 1964, 4.231.
7. A. Verbuţă, Cojocaru Ileana *Farmacia Bucureşti,* 1994, 2.124.
8. Lippold B. C., *Dtsch Apoth,* Ztg 1974, 11, 234.
9. Bolton S., Cuttman D., Higuchi T *J. Amer Pharm Sci.,* 1957, 38.
10. Blang S., Rich A., *J. Pharm. Sci.*1965,1,54.
11. Nobile *L.,Boll, Chim. Farm.*1983,72,361–367 (citat de 5).
12. Cognoli M. Il *Farmaco,* Ed. Pr., 1958, 13,525.
13. Lim J. K., Thompson *J. Pharm. Sci.*1963, 11,52.
14. Tanford C. I. J. Phys. Chim.1972,76, 3020.
15. Luzzati V., Reiss H. *J. Phys. Chim.*1964, 68,3504.
16. Saito H., Shinoda Ki J *Colloid. Interp. Sci.*1961, 10,24.
17. Kolthoff I. M., Striks W. *J. Phys Coloid, Chem.*
18. Mc Bain, J. W. Connor J. *J. Amer. Chem. Sci.*1940, 62,2875 (citat de 5).
19. Kolthoff I. M., Graydm *W. F. J. Phys. Colloid Chem.*1951, 55,698.
20. Klevens M. B., *Chem.* Rev.,1950, 1,47.
21. Sciler M., Lenglois C., Puisseu F. *Prod et. Probl Pharm,*1971, 2,106.
22. Mima H. *J. Pharm. Soc. (Japon),*1958, 78,988 (citat de 5)
23. Boon P. E. şi colab.,. J. Pharm. Pharmacol.,1961, 13,200.
24. Khawan M., Tawaschi R., Czetsch Liendenwald *Sci. Pharm,*1964, 32,271.
25. Brasser A., *Student Apothek,* Ztg.1934, 664, (citat de 5).
26. Moisescu M., *Teză de doctorat* I. M. F., Bucureşti,1978.
27. Thoma K., Lieb H. *Pharm. Acta Helv.*1985, *2,6.*
28. Daabis N. A. şi colab., *J. Pharm. Sci.*1976, 11,114.
29. Madan D. L. şi colab., *J. Pharm Sci.,*1970, 59,1362.
30. Sebille B., Nead. J. J., *Chem, Phys.,*1963, 60,475.
31. Morait G., *Practica farmaceutică* Ed. Med., Bucureşti, 1978, 2,3-13.
32. Schou SA Am,. J. Hosp. Pharm,1960, 17,153.
33. Monciu D., Raisa Motocescu, *Practica farmaceutică,* Bucureşti, 19, 2,30–63.
34. Pellerin F., *Prod. Probl. Pharm.,*1967, 1,16.
35. Schou S. A., Kisle J. *Damk. T. Farm.*1951, 25,1985.
36. Higuchi T., *J. Pharm Sci.,* 1969, 24,326.
37. Tishleri *J. Pharm Sci.,1962,* 52,214.
38. Nuppenam H., *Dansk T. Farm,* 1953, 28,194.
39. Motocescu Raisa, *Teză de doctorat* 1970,I. M. F., Bucureşti.
40. Heimlich K. R., Martin A. N., *J. Am., Pharm. Assoc.* Ed. Sci.,1960, 9,592.
41. Motocescu Raisa, *Farmacia, Bucureşti,*1971, 5,303.

42. Motocescu Raisa, *Farmacia*, Bucureşti,1969, 12,745.
43. Hurduc D., Boncioeat N., *Farmacia* 1969, 2,87.
44. lodi N. C., Scott M. W., *J. Pharm. Sci,* 1965, 4,531.
45. Daabis N., El. Shibini K. A., *Pharm,* 1968, 9,431.
46. Finholt P., Pavlssen R., *J. Pharm. Sci,* 1963, 10,947.
47. Buchi J., Pharm. Acta. Helv.,1966, 41,464.
48. Jaminet F., *Il Farmaco,* Ed. Prat.1959, 1,3.
49. Jaminet F. *Il Farmaco,* Ed. Prat.1959, 2,73.
50. Yeh. S. L, Lach J. L. *J. Pharm. Sci,*1961, 50,35.
51. Thoma F., Tuberk, *Arz. Forsch.,*1962, 16,362.
52. Willi A. V., Stocker *J. F. Helv. Chem. Acta* 1954, 37,1113.
53. Stavri Natalia, *Microbiologie farmaceutică,*1973, 276–290. Litografia I. M. F. Iaşi.
54. Silvia Boteanu, Elena Gherghiniu, *Practica farmaceutică,* Bucureşti, Ed. Med., 1979, 2,13–34.
55. Dony J., Gay M., *J. Mond. Pharm.*1968, 1,19–32.
56. Gosz. H.,Lerssel H., *Arzn. Standard,*1969, 13,16–18.
57. Francke D. E., *Drug Intelligence* 1968, 2,29.
58. Casadio Silvano, *Tehnologia farmaceutica* II, vol.1.1972, Milano, 479 - 508.
59. xxx Martindale, *The Extra Pharmacopeea* 26 th.1972, London, The Pharmacentical Press 185–186, 718–728, 30 th 1994.
60. Swartz C. J., Cooper J., *J. Pharm. Sci.*1962, 2,89,99.
61. x x x *Pharmacopeea Helvetica.* Ed. VI, 1978, Ed. VII 1992.
62. xxx Pharmacopée Francaise. Ed. X.1986.
63. Truhaut R., *Ann. Pharm. Franq.*1957, 7–8, 486–506.
64. Mathot F., Bonnard J., Paris P.,*J. Pharm. Belg.*1982, 2,153-156.
65. Rupprecht H., *Parfumerie und Kosmetic* 1977, 58,281-291.
66. William R. H. P., *Br. Med J.1973,* 1,714-715.
67. xxx Pharmacopee Europeene, 1971, vol. II.
68. Baltă P., *Sticla şi aplicaţiile ei,* Ed. Enciclopedică, Bucureşti,1969.
69. Baltă P., Baltă E., *Introducere în chimia fizică a stării vitroase,* Ed. Academiei Române Bucureşti, 1979.
70. Solacolu S., *Chimia silicaţilor*, Ed. Tehnică,Bucureşti, 1968.
71. Kirk Othmer, Encyclopedia of Chimical Technology,1966.
72. Eischen G. *These,* Univ. Strasburg, 1965.
73. Weyl W., *Silicates Ind.,* 1969,24.
74. Mayoux P., *J. Pharm. Belg.*1969, 3,132.
75. Elyard C. A., Adr. în glas tehnol. VI-e Congr. intern. du verre New York, 1962.
76. Grecu L, Curea E., *Stabilitatea medicamentelor,* Ed. Medicală, Bucureşti 1987,240-270.
77. Eitel W., *The Physical Chemistry of the silicates* Univ. Chicago, Press Chicago Ilinois, 1954.
78. Thoma R., ArzneimitelstabilitÅt Frankfurt am Main,1978.
79. Guillot M., Colloque Pharmaceutique internationale de Montpellier, 1971.
80. Merle Sid Marsi şi colab., *Envirum Sci. Technol.*1973, 7,951.
81. Kushinsky-Stanley, *Chim. Chem.*1979, 12,1528.

82. Petrick J. R., Loucas P. S., *Amer J. Hosp., Pharm.*1911, 34,37.
83. Tomofilus Kaya L. A. şi colab., *Grg. Sanit.*1974, 12,26.
84. Turco S. I. Davis N. M., *J. Hosp. Pharm.*1971, 30, 611–631.
85. Beard W. C., The Science and Technology of Aerosol Packaging, New York, 1974.
86. Ullman E., Bauer G., *Pharm. Int,*1912, 34,490.
87. Dean A. D., *Drug Dev., Ind. Pharm.,*1984, 8,1463.
88. Ulman E., Sommer F., *Arch. Pharm.,* 1973, 17,306.
89. Conklin A. C., Cristescu *M. l., Amer J. Hosp.,*1985, 42,339.
90. Ross C., *The Packaging of Pharmaceuticals,* New Butterworth London, 1975.
91. Williams R. H. Br., *Med. J.*1973, 1,714-716.
92. Postaire E. Les matières plastiques à usage pharmaceutique et medico-chirurgicale, Ed. Medicales Internationales, Paris 1987.

PARTEA SPECIALĂ

FORME FARMACEUTICE LICHIDE DE UZ INTERN ŞI/SAU EXTERN

SOLUȚII MEDICAMENTOASE DE UZINTERN

În această grupă de soluții medicamentoase administrate pe cale per orală intră: apele aromatice, siropurile farmaceutice, limonadele farmaceutice, poțiunile magistrale și industrializate, elixirile, vinurile medicamentoase, soluțiile buvabile condiționate în fiole ş. a.

SOLUȚII MEDICAMENTOASE DE UZINTERN

În această grupă de soluții medicamentoase administrate pe cale per orală intră: apele aromatice, siropurile farmaceutice, limonadele farmaceutice, poțiunile magistrale şi industrializate, elixirile, vinurile medicamentoase, soluțiile buvabile condiționate în fiole ş. a.

Capitolul 7
APE AROMATICE

Apele aromatice mai sunt numite şi soluţii apoase de uleiuri volatile, „ape distilate" şi/sau „hidrolete".

Apele aromatice sunt soluţii apoase saturate de uleiuri volatile, destinate a fi utilizate ca atare sau ca vehicul la prepararea unor medicamente de uz intern (1).

Aceste preparate se cunosc din antichitate. Egiptenii, în secolul al IV-lea citează soluţiile cu principii aromatici.

În lucrările lui Avicenna, IbnSine, 980-1038, sunt menţionate apele aromatice.

Apele aromatice au fost obţinute iniţial prin distilare de către arabi, în secolul al IX-lea, apoi au fost introduse în Europa în secolul al XII-lea de Villanova. Mai târziu, în secolul al XVII-lea, au fost obţinute şi uleiurile volatile din plante, sursă facilă pentru prepararea apelor aromatice.

Prepararea apelor aromatice se poate face prin trei metode tehnologice:

1. Dizolvarea uleiurilor volatile în apă;

2. Antrenarea cu vapori de apă a esenţelor volatile din plante proaspete sau uscate aduse la un grad de mărunţire;

3. Diluarea cu apă a unor soluţii concentrate de uleiuri volatile. După F. R. IX, apele aromatice se prepară prin dizolvarea uleiurilor volatile în apă, după următoarea tehnică: „1 g ulei volatil se triturează cu 10 g talc sterilizat şi cu 1000 g soluţie conservantă (F. R. IX) încălzită la 35-40° C, adăugată treptat. Amestecul se agită puternic 3 minute, apoi din 5 în 5 minute timp de 1 oră, după care se lasă în repaus la întuneric. După 24 ore se filtrează până se obţine o soluţie limpede sau cel mult opalescentă şi dacă este necesar se

completează cu apă prin filtru la volumul prescris".

Uleiurile volatile folosite la prepararea apelor aromatice trebuie să fie proaspete şi să aibă gustul şi mirosul specific, nemodificat.

Uleiurile volatile folosite la prepararea apelor aromatice trebuie să corespundă condiţiilor de calitate cerute de farmacopee. Produsele vechi, rezinificate cu gust neplăcut şi miros schimbat nu se folosesc la prepararea apelor aromatice.

Compoziţia chimică a uleiurilor volatile este variată şi pot avea: compuşi alifatici, aromatici, terpene ş. a.

Cantitatea de ulei volatil care se ia în lucru la prepararea apelor aromatice variază între 1-1,5 g o/oo. Această cantitate este în exces faţă de coeficientul de solubilitate a uleiurilor volatile care variază între 0,3-0,5 o/oo. Acest exces este necesar, deoarece o parte din uleiul volatil se pierde în procesul preparării.

Pentru facilitarea dizolvării uleiului volatil în apă se pot folosi şi alte substanţe dispersante: pasta de hârtie de filtru, oxidul sau carbonatul de magneziu. Derivaţii de magneziu nu sunt aplicabili când reacţia alcalină imprimată de ei duce la incompatibilităţi. Aceşti agenţi dispersează uleiul volatil în particule foarte fine, se măreşte suprafaţa de contact cu apa şi favorizează dizolvarea. În acelaşi timp, agenţii de dispersie au şi rolul de a clarifica soluţia.

Cantitatea de talc este de obicei 10 g ‰ iar hârtia de filtru 1-5 g ‰ care se aduce sub formă de pastă, prin triturare cu apă fierbinte.

Soluţia conservantă încălzită la fierbere pierde oxigenul şi bioxidul de carbon din conţinutul ei, care pot provoca alterarea esenţelor volatile, iar aducerea la temperatura de 35-40° C facilitează dizolvarea.

Filtrarea se face prin hârtie de filtru umezită cu apă distilată pentru a reţine excesul de ulei volatil nedizolvat.

Soluţiile obţinute prin dizolvarea uleiului volatil sunt denumite ape aromatice artificiale deoarece nu se ia în lucru produsul vegetal. Acest procedeu de preparare este rapid şi nu necesită aparatură specială. Prin acest procedeu soluţia de ulei volatil nu este totdeauna limpede din cauza particulelor de talc, precum şi din cauza particulelor de ulei dispersate în stare de pseudoemulsie.

Antrenarea cu vapori de apă a esenţelor volatile din plante

Antrenarea cu vapori de apă se bazează pe distilarea a două lichide, insolubile, nemiscibile sau foarte puţin solubile unul în altul.

La o temperatură dată, fiecare din cele două lichide, cu puncte de fierbere diferite, degajă vapori, prezentând tensiuni de vapori anumite. Vaporii sunt miscibili în orice proporţie şi tensiunea de vapori totală a amestecului eterogen va fi egală cu suma tensiunilor parţiale.

Concentraţia componentelor în amestecul obţinut la antrenarea cu vapori de apă poate fi calculat după ecuaţiile:

$$C_1 = \frac{P_1 M_1}{(P_1 M_1 + P_2 M_2)} \bullet \frac{100}{} \quad (7.1.)$$

unde

C_1 = concentraţia componentei ce se antrenează cu vapori de apă;

P_1 = presiunea parţială a vaporilor acestei componente; m1 = greutatea moleculară a acestei substanţe;

P_2 = presiunea parţială a vaporilor de apă;

M_2 = greutatea moleculară a apei.

Când componentele sunt parţial solubile, punctul de fierbere va fi inferior componentului mai volatil.

Tehnica antrenării cu vapori de apă este următoarea: produsele vegetale corespunzătoare prevederilor farmacopeei se mărunţesc la gradul de finețe al sitei I, II sau III (dependent de textura drogului).

Produsul vegetal mărunţit se macerează 24 ore cu 2-4 părţi apă rece sau cu amestec hidro-alcoolic pentru umectare.

La prepararea cantităţilor mici de apă aromatică se utilizează o instalaţie compusă dintr-un balon sau cazan generator de vapori de apă, vasul cu produsul vegetal din care vor fi antrenaţi compuşii volatili, un refrigerent şi un vas de colectare a distilatului închis cu dop prin care trece un capăt al refrigerentului.

În timpul fierberii, vaporii de apă ce se formează se încarcă cu principiile volatile, aromatice, extrase din drog, şi se condensează în refrigerent, iar apa aromatică se prinde în vasul de colectare.

În industrie, operaţiunea se execută în cazane înalte în care se găsesc grătare sau coşuri deasupra apei care fierbe. Pe grătare sunt aşezate produsele vegetale şi în timpul fierberii vaporii de apă traversează de jos în sus stratul de drog, antrenând principiile aromatice. Urmează apoi refrigerarea şi colectarea apei aromatice.

Primele porţiuni de distilat cu miros plăcut au principii active hidrofile (aldehide, alcooli, acizi). Următoarele porţiuni de distilat au aspect limpede sau lăptos, cu miros uneori empirematic, neplăcut deoarece conţin hidrocarburi terpenice mai greu solubile în apă.

Soluţiile mai concentrate în ulei volatil se obţin prin antrenare cu vapori de apă şi alcool.

Farmacopeea Franceză (3) obţine toate apele aromatice prin metoda distilării, de antrenare cu vapori de apă a principiilor volatile. Această farmacopee oficinalizează următoarele ape aromatice: Hydrolatum floris citri vulgaris, Hydrolatum laurocerasi, Hydrolatum Menthae piperitae, Hydrolatum Rossae. Deoarece apele aromatice obţinute prin antrenare cu vapori sunt uşor alterabile, industria furnizează soluţii concentrate de uleiuri volatile de tip: duplex, triplex. . decemplex, adică soluţii care la amestecare cu două, trei. . zece părţi apă produc apele aromatice utilizate la prepararea medicamentelor.

Diluarea cu apă a unor soluţii concentrate de uleiuri volatile

Dispersarea uleiurilor volatile prin intermediul agenţilor tensioactivi neionici permite obţinerea de pseudosoluţii concentrate, care apoi se diluează cu apa, în momentul întrebuinţării. Astfel, Ph. Hung (4), ed. VI, în afară de metodele amintite prevăzute de F. R. IX (1), prepară apa de mentă şi cea de foenicul după următoarea prescripţie:

ulei volatil. 2,00
Tween 20. 20,0
Alcool etilic. 200,0

Aroma apelor aromatice obţinute prin dispersarea uleiului Volatil cu Tween este mai puternică. Un alt avantaj este economia de ulei volatil care, se poate realiza (50 % cca.). Pe de altă parte se obţin soluţii bine dozate şi conservabile, fiind miscibile cu apa în orice proporţie, însă gustul preparatelor este mai puţin agreabil (5,6,7),

fapt pentru care F. R. IX exclude această metodă de preparare.

Din soluţiile de uleiuri volatile cu tenside denumite „Diluendum Foeniculi" sau „Diluendum Menthae" se prepară apele aromatice respective, folosind 1 p. diluendum şi 9 părţi apă proaspăt fiartă şi răcită.

Metoda generală de preparare a apelor aromatice prevăzută de FR VIII (8) prevedea prepararea prin dizolvarea uleiurilor volatile în alcool şi diluarea soluţiei alcoolice cu apă.

Se prepară iniţial o soluţie din 1g ulei şi alcool concentrat până la 100 ml. Din acest amestec se iau 3 ml care se amestecă cu 97 ml apă proaspăt fiartă şi răcită la 40-50°C, adăugată în porţiuni sub agitare continuă după care se filtrează. Această metodă prezintă dezavantajul că alcoolul se oxidează uşor în acid acetic, modificând aroma preparatelor.

În astfel de soluţii, toate componentele uleiurilor volatile, inclusiv hidrocarburile terpenice şi compuşii rezinificaţi, se dizolvă complet în alcool, soluţia are miros şi gust deosebit, dar adesea apa aromatică nu este destul de clară.

F. R. X (9) nu dă prevederi referitoare la apele aromatice.

Condiţii de calitate

Apele aromatice sunt soluţii limpezi sau slab opalescente cu reacţie neutră sau acidă, datorită acizilor organici din plante. Au gustul şi mirosul specific uleiului utilizat la preparare.

Apa aromatică, obţinută prin antrenarea cu vapori sau dizolvare în apă distilată, poate fi pusă în evidenţă cu ajutorul unei reacţii de diferenţiere. Apele aromatice obţinute prin dizolvarea uleiului volatil în apă cedează total uleiul la agitare cu ulei gras vegetal şi pierde mirosul, iar cele obţinute prin antrenare cu vapori de apă îl cedează numai parţial, păstrând mirosul.

Apele aromatice trebuie să conţină în general în jur de 0,03 g % ulei volatil, cu excepţia acelora la care se indică altă concentraţie.

F. R. IX (1) prevede limite pentru cloruri şi lipsa: fierului, metalelor grele, alcoolului şi a substanţelor farmaceutice.

Alterări şi conservare

După Suplimentul I al F. R. IX, apele aromatice se prepară în cantităţi mici şi se păstrează în flacoane de capacitate mică, bine

închise, la loc răcoros şi ferit de lumină.

Căldura, lumina, oxigenul duc la degradarea fizico-chimică a apelor aromatice.

Oxigenul şi lumina oxidează unele componente din conţinutul esenţelor volatile. Astfel, aldehida cinamică din conţinutul apei de scorţişoară se oxidează la acid cinamic, antranilatul de metil din apa de flori de portocal dă prin oxidare un produs de culoare galbenă.

Apele aromatice sunt medii prielnice dezvoltării microorganismelor care provoacă modificări ale mirosului, gustului, pH-ului şi ale aspectului când apar depozite mucilaginoase, precipitate şi uneori colorații.

S-au izolat bacterii cromogene (Micrococcus aurantiacus, Micrococeus luteus), alge colorate în roşu (Haematococcus) şi unele alge (Protococcus pluvialis în apa de tei), ciuperci (Mucor, Cladosporium) ş. a. în apele aromatice conservate necorespunzător.

Pentru a realiza conservarea apelor aromatice, Farmacopeea Română ed. IX, indică sterilizarea talcului utilizat ca dispensant, folosirea soluției conservante (cu conținut de nipagin şi nipasol) ca vehicul şi o condiționare îngrijită.

Apele aromatice cu flacoane, mucegaiuri sau care şi-au pierdut aroma nu se mai folosesc, indiferent de timpul care a trecut de la preparare.

Condiționarea pentru stocarea apelor aromatice se face în sticle de capacitate mică, la loc răcoros, ferit de lumină.

7.1. Exemple de ape aromatice

– *Apa de foenicul* (Aqua foeniculi) se prepară prin dizolvarea uleiului volatil în soluția conservantă după metoda descrisă de Farmacopeea Română, ed. IX. Se prezintă ca un lichid incolor, limpede sau slab opalescent, cu gust şi miros de foenicul. Este folosită ca aromatizant şi pentru proprietățile carminative, mai ales în medicina infantilă.

– *Apa de melisă* (Aqua melissae) se prepară prin metoda dizolvării uleiului volatil în soluția conservantă. Este folosită ca

aromatizant în poţiuni şi pentru proprietăţile antiemetice.

– *Apa de mentă* (Aqua menthae) se prepară prin metoda de dizolvare a uleiului volatil, prevăzută de F. R. IX. Conţine 0,3 % esteri, acetat şi valerianat de menthonă şi menthil. Se utilizează pentru proprietăţile uşor antiseptice, antispasmodice, răcoritoare şi aromatizante. Deoarece produce o uşoară anestezie a mucoasei gastrice, se asociază cu alte ingrediente în poţiunile antivomitive şi în cele folosite în enterite. Poate fi folosită şi la preparatele de uz extern, la apele de gură.,

– *Apa de scorţişoară* (Aqua cinnamomii) se prepară prin dizolvarea uleiului volatil în soluţia conservantă. Este bogată în aldehidă cinamică şi eugenol. Se întrebuinţează ca vehicul aromatizant, corijent al gustului şi mirosului neplăcut al unor substanţe medicamentoase.

– *Apa de trandafir* (Aqua rosae) se prepară prin distilare sau prin dizolvarea uleiului volatil în soluţia conservantă prevăzută de F. R. X. Este un lichid limpede, incolor, cu reacţie acidă dată de acidul acetic. Este întrebuinţată ca aromatizant în poţiuni şi în cosmetică.

– *Apa de flori de portocal* (Aqua naphae) se poate obţine prin cele două metode prevăzute de F. R. IX. Este un lichid limpede, incolor cu miros specific. Are o conservabilitate limitată, pierzându-şi mirosul. Se întrebuinţează ca vehicul aromatizant la preparatele de uz intern şi extern.

– *Apa de tei* (Aqua tiliae) se prepară prin metoda antrenării cu vapori de apă din flori de tei, deoarece produsul vegetal conţine cantităţi foarte mici de ulei volatil (0,038 - 0,4 %). Se întrebuinţează ca vehicul aromatizant, emolient şi diaforetic.

Industria realizează un concentrat: Aqua tiliae decemplex, care se diluează înainte de utilizare de 10 ori.

– *Apa de migdale amare* (Aqua amygdalarum amararum). Această apă aromatică conţine 0,1 % acid cianhidric. Se prepară prin distilare din frunzele de Laurocerasus sau din seminţe de migdale dulci sau amare.

Când se prescrie „Aqua laurocerasi" sau „Aqua amygdalarum amararum" se va putea elibera „Solutio Benzaldehyd cyanhydrini" (F. R. VII).

Ultimele farmacopei române nu au mai înscris-o. (1,9)

Bibliografie

1. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. IX, Ed. Med. Bucureşti, 1976.
2. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. VIII, Ed. Med., Bucureşti, 1965.
3. x x x *Pharmacopée Française,* Ed. IX., 1976.
4. x x x Pharmacopea Hungarica, Ed. VI, 1967.
5. Elö I.,*DiePharmazie,* 1961, 16,415.
6. Elö I. *Die Pharmazie,* 1962, 17, 444.
7. Lehmann H. Crot I. *Schweiz. Apoth. Ztg.,1957,* 95, 351.
8. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. VII, Ed. Med., Bucureşti 1956.
9. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X, Ed. Med. Bucureşti, 1993.

Capitolul 8

POȚIUNI REALIZATE DE INDUSTRIA NOASTRĂ DE MEDICAMENTE

Acid e aminocaproic

Soluția buvabilă conține 1 g acid e aminocaproic în 10 ml sau 20 ml apă. Are acțiune antihemoragică, antiinflamatoare şi antialgică.

Este indicat în hemoragiile prin hiperfibrinoliză sistemică, din cadrul complicațiilor chirurgiei cardiace, cirozei, leucemiei. De asemenea, este eficient în hematuria severă, după prostatectomie sau în cazul bolilor neoplazice genito-urinare.

Asmofug

Soluție per orală ce conține: miofilină, cofeină, iodură de potasiu, salicilat de sodiu şi apă de mentă.

Are acțiune bronhodilatatoare, stimulent respirator şi cardiac, expectorant prin iodura de potasiu.

Este indicat în astmul bronşic, astm cardiac (ca medicament adjuvant). În principal este indicat în astmul bronşic, bronşită asmatiformă.

Se administrează la adulți şi la copii peste 4 ani.

Brofimen

Soluție pentru uz intern ce conține clorhidrat de bromhexin 0,2 %. Are acțiune expectorantă, fluidifică secrețiile traheo-bronşice vâscoase prin activitate mucolitică.

Este indicat în bronşită acută şi cronică, bronhopneumopatii

cronice obstructive, bronşectazii, pneumoconioze pre şi post operator.

Se administrează la adulţi şi la copii peste 6 ani, aceleaşi doze.

Vitaspol

Soluţie buvabilă ce conţine d, d-aspartat monopotasic, glicocol şi sorbitol dizolvate în apă.

Preparatul favorizează refacerea după efort; acidul aspartic contribuie la metabolismul energetic şi la epurarea excesului de lactat, glicocolul este un

aminoacid glucoformator şi intervine în procesele de detoxifiere. Sorbitolul este un energogen care se transformă în organism în glucoză şi fructoză. Este reconfortant după efortul intens şi prelungit, stări de oboseală cronică şi pentru pregătirea biologică a sportivilor.

Bibliografie

1. x x x *Agenda medicală,* 1993-1994, Ed. Medicală, Bucureşti.
2. x x x *Agenda medicală* 1995, Ed. Medicală, Bucureşti, 1995.

Capitolul 9
SIROPURI FARMACEUTICE

SIRUPI (F. R. X)

Cuvântul sirop derivă de la cuvintele arabe „schirab", „siraph", „scharlab", care înseamnă poțiune, soluție de băut. O altă informație în literatura de specialitate, mai veche, susținea originea grecească „syro" (a„ trage) şi „apos" (suc de plante) şi era numit „syrupus".

În farmacopeile mai vechi, numărul acestor preparate era mare deoarece această formă farmaceutică era mult solicitată de terapie sub formă specialități farmaceutice.

Farmacopeea Română, ed. X (1) le defineşte ca fiind preparate farmaceutice lichide cu un conținut crescut de zahăr, de consistență vâscoasă, destinate administrării interne. Conțin, cu excepția siropului simplu, substanțe medicamentoase sau aromatizante. O altă definiție arată că siropurile sunt soluții apoase dense cu un conținut de zahăr de aproximativ două treimi din greutatea lor şi care, cu excepția siropului simplu, conțin substanțe medicamentoase active sau substanțe aromatizante, destinate întrebuințării interne fie ca atare, fie asociate cu alte componente în poțiuni.

După F. R. IX (2), denumirea de sirop este atribuită acelei poțiuni care conține zahăr cel puțin 40% (g/g). F. Hung. -VI (3) consideră siropuri preparatele care conțin 50-65 % zahăr, iar Codexul francez ed. X (4) numeşte siropuri soluțiile care conțin cel puțin 45 % zahăr, ca şi Ph. Helv., ed. VII(ll).

Siropurile pot fi soluții, emulsii sau suspensii care conțin zaharoză. Soluțiile care conțin alți îndulcitori (glucoză, polioli, sau de sinteză) nu se pot numi siropuri.

9.1. Clasificarea siropurilor farmaceutice

Sunt diferite criterii de clasificare.

1. *După modul de preparare,* sunt siropuri obținute prin dizolvarea zahărului la rece sau la cald în apă, sucuri de fructe, soluții medicamentoase, soluții extractive apoase sau alcoolice şi siropuri obținute prin amestecarea siropului simplu cu soluții medicamentoase sau cu soluții extractive alcoolice de tipul tincturilor sau extractelor.

2. *După rolul terapeutic,* se disting siropuri corijente de gust şi miros, numite edulcorante şi aromatizante şi siropuri medicamentoase cu acțiune terapeutică bine definită (cu clorură feroasă, iodură feroasă, siropuri cu cloralhidrat ş. a.)-

3. *După acțiunea terapeutică,* siropurile pot fi: expectorante, tonice, purgative, antitusive, sedative etc.

4. *După agentul de îndulcire,* sunt siropuri preparate cu zahăr, agent glicogenetic şi siropuri preparate cu agenți de îndulcire neglicogenetici.

După natura edulcorantului, sunt siropuri calorigene care conțin adesea zahăr sau glucoză şi siropuri necalorigene la care agentul edulcorant este un produs de sinteză. Acestea din urmă sunt numite siropuri pentru diabetici.

9.2. Prepararea siropurilor farmaceutice

Siropurile se prepară prin dizolvarea la rece sau la cald a zahărului în: apă, soluții apoase de substanțe terapeutic active (săruri anorganice, săruri de alcaloizi), ape aromatice, tincturi, extracte fluide şi/sau în sucuri de fructe.

O altă tehnică mai frecvent utilizată în practica farmaceutică constă în amestecarea siropului simplu cu extracte, tincturi sau soluții de substanță medicamentoasă.

La ambele tehnici menționate se întrebuințează zahărul ca agent de edulcorare.

Prepararea siropurilor farmaceutice cu zahăr se face după anul 1746 în Europa, când A. S. Markgraf descoperă obținerea

zahărului din sfeclă.

Pentru a obține un sirop de bună calitate se va lua în lucru zahăr care trebuie să corespundă condițiilor de puritate prevăzute de Farmacopeea Română privind: aciditatea, conținutul în calciu, bariu, cloruri, metale grele, sulfați, zahăr învertit ş. a. Zahărul de bună calitate conține 98-99,5 % zaharoză şi 0,25 - 0,50 % apă.

Substanțele medicamentoase prescrise în siropuri trebuie să îndeplinească condițiile de calitate prevăzute de normele interne respective.

Apa folosită la prepararea siropurilor trebuie să fie proaspăt distilată, iar vasele de lucru să nu cedeze din conținutul lor.

Siropurile oficinale au un conținut de circa 60 % zahăr. La unele siropuri de fructe, cantitatea de zahăr luată în lucru este diminuată corespunzător deoarece se ține seama şi de proporția de glucoză şi levuloză din sucul care se foloseşte la preparare.

Proporțiile de vehicul şi zahăr trebuie respectate cu strictețe pentru a se ajunge la un sirop de concentrație corespunzătoare.

Dizolvarea zahărului la rece

Dizolvarea zahărului în apă se face dependent de temperatură; la 0° C se dizolvă în proporție de 65 %, la 20° C în proporție de 67 %, iar la 50° C în proporție de 82 % şi peste această temperatură, în orice proporție.

Unele săruri, spre exemplu carbonatul de potasiu, clorura de calciu, azotatul de sodiu, favorizează dizolvarea zahărului.

Prepararea la rece se aplică atunci când zahărul trebuie dizolvat în soluții care conțin substanțe termolabile sau volatile (uleiuri sau substanțe solide). Această metodă evită caramelizarea şi invertirea zahărului. Prezintă însă şi dezavantaje: necesită timp îndelungat de lucru, operația de filtrare este încetinită, iar preparatele rezultate necesită conservanți în cantitate uşor crescută.

La prepararea cantităților mici de sirop se face dizolvarea zahărului prin agitare direct în vehicul, în vase de sticlă sau de porțelan.

O altă tehnică de dizolvare este „Per descensum", când se introduce zahărul într-un săculeț de pânză şi se suspendă la suprafața lichidului, iar după dizolvarea întregii cantități de zahăr, se amestecă

pentru omogenizare.

U. S. P. XVIII prevede prepararea siropului simplu la nivelul farmaciei prin percolare cu apă la temperatura camerei.

- Percolatorul este un vas de sticlă de formă cilindro-conică care are la partea inferioară un strat de vată şi care se prelungeşte în partea inferioară cu un tub de scurgere, prevăzut cu robinet. Deasupra stratului de vată, în percolator se introduce zahărul de preferinţă bucăţi sau cristale mari. Se aduce apa prin coloana de zahăr, lăsând deschis robinetul tubului de scurgere. După ce apar primele picături de soluţie, se reglează robinetul pentru scurgerea picăturilor în succesiune rapidă.

În industrie sunt utilizate zaharolizoarele unde dizolvarea are loc ca în percolator. Zaharolizorul este un vas cilindric de cupru cositorit, prevăzut cu capac de închidere.

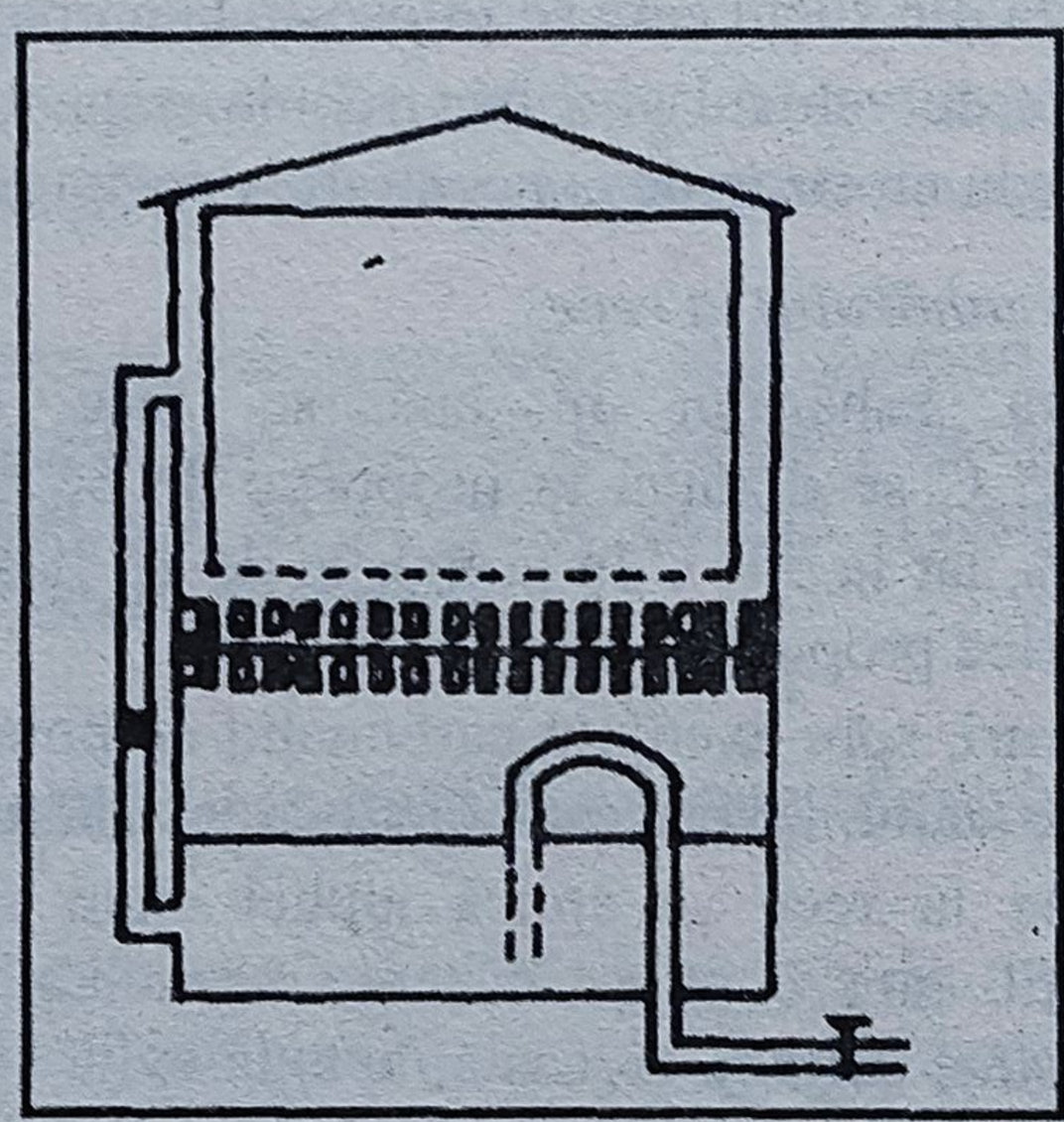


Fig.9.1 Schema zaharolizorului

La jumătatea înălţimii vasului sunt 2 diafragme perforate aşezate la mică distanţă una de alta, între care se aşează materialul filtrant care poate fi: pastă de hârtie de filtru, un strat de vată între două straturi de tifon, o ţesătură de flanelă etc. În partea superioară este un cilindru de diametru mai mic şi cu pereţii perforaţi cu orificii foarte mici, în care se plasează zahărul.

Peste zahăr se aduce solventul care în cazul siropului simplu

este apa. În partea laterală a vasului cilindric este fixat un tub de metal care comunică cu partea inferioară a vasului unde se colectează siropul. În tubul lateral se află o bilă care plutește la suprafața lichidului din tubul lateral, când densitatea siropului este 1,32, corespunzătoare concentrației în zahăr, de 64 %.

Dacă este necesar, se aduce din nou în percolator soluție extractivă până la dizolvarea întregii cantități de zahăr.

La prepararea siropurilor prin dizolvarea la rece, vasele trebuie să fie acoperite pentru a se evita contactul cu aerul și contaminarea cu microorganisme.

Dizolvarea zahărului la cald

Prepararea siropurilor la cald prezintă o serie de avantaje: un timp mai scurt de lucru, microorganismele eventual prezente se distrug, substanțele balast de natură alburninoidică prezente în zahăr se coagulează și pot fi îndepărtate prin filtrare.

Dizolvarea zahărului la cald se face prin aducerea zahărului și a vehiculului într-un vas tarat care se încălzește pe baia de apă sau pe foc direct, până tot zahărul se dizolvă. Încălzirea se va face la foc moderat, având grijă ca zahărul să nu se caramelizeze pe pereții vasului. Caramelizarea este un proces complex de deshidratare și descompunere care începe la o temperatură de 100° C. Prima dată se formează glucozan și levulozan, apoi izozaharozan. Cu ridicarea temperaturii prin deshidratare se formează caramelan apoi substanțe „Humine", iar prin reacții de oxidare și reducere se formează: hidroximetilfurfurol, acid levulic, acetona, formaldehida, acid acetic ș. a.

Temperatura la care se face încălzirea variază între 50 și 105° C, dependent de termorezistența substanțelor active.

Uneori, prin încălzire rezultă un sirop de o concentrație mai ridicată. În acest caz se adaugă apă fiartă până la concentrația dorită.

Nu se va adăuga un surplus de apă la început, deoarece este necesară o încălzire prelungită, când pot interveni caramelizarea sau invertirea zahărului.

Concentrația în zahăr se poate citi direct pe scara gradată a unor areometre tip, numite zaharimetre. Zaharimetrul plutește în sirop în tot timpul preparării, respectiv al fierberii. în acest fel se

opreşte fierberea, la momentul potrivit.

După dizolvarea zahărului la cald, în farmacie, unde cantităţile sunt mici, realizarea concentraţiei în zahăr se face prin diluarea cu apă caldă sau prin încălzire, când se aduce la greutatea corespunzătoare faţă de vasul tarat în prealabil. Această operaţiune se face înainte de filtrare, deoarece materialul filtrant poate reţine o cantitate de soluţie.

În industrie, dizolvarea la cald se face în cazane galvanizate cu zinc, cupru, aluminiu, vase emailate sau inox. Zahărul se dizolvă prin agitare menajată pentru a se evita caramelizarea în urma căruia rezultă substanţe care colorează şi dau siropului gust amar.

Clarificarea, decolorarea şi filtrarea siropurilor farmaceutice

F. R. X în monografia de consideraţii generale ale siropurilor arată: „dacă este necesar, siropurile se clarifică".

Clarificarea siropurilor este uneori însoţită de operaţia de decolorare. Ambele operaţiuni sunt urmate de filtrare.

Clarificarea se face prin procedee fizice, chimice sau biochimice.

Clarificarea prin procedee fizice

Se realizează prin adsorbţie pe diferite substanţe şi materii inerte de tipul: pastă de hârtie de filtru, caolin, talc, carbonat sau oxid de magneziu, cărbune, gel de siliciu, albumină etc.

Hârtia de filtru se foloseşte sub formă de pastă, în proporţie de 1 -5 g o/oo. Se obţine prin triturarea la mojar a hârtiei de filtru cu apă fierbinte. Se stoarce, se dispersează în siropul fierbinte şi se fierbe – 1-2 minute. Suspensia rezultată se strecoară de 2-3 ori prin ţesătură de lână sau de bumbac, până lichidul devine clar.

Caolinul (silicat de aluminiu hidratat) în proporţie de 2 g o/oo şi talcul (Hidroxisilicat de magneziu natural) în proporţie de 10 g/litru se folosesc cu rezultate bune în decolorarea siropurilor. În acest caz, este necesară o filtrare exigentă pentru îndepărtarea urmelor de adsorbant. Adesea necesită o refiltrare.

Carbonatul sau *oxidul de magneziu* pot fi folosite când pH-ul de aproximativ 10 pe care îl imprimă nu impietează stabilitatea celorlalte componente. Carbonatul de magneziu este util la prepararea siropului de balsam Tolu, când are loc solubilizarea

compuşilor aromatici şi precipitarea rezinelor.

Cărbunele, în special cel animal, este cel mai mult utilizat la clarificarea şi decolorarea siropurilor farmaceutice. Se foloseşte în proporţie de 5 g o/oo. Este un adsorbant bun, mai ales la cald, prin fierberea suspensiei. Cărbunele nu va fi folosit la soluţiile cu principii puternic active când, prin adsorbţia lor, se reduce activitatea terapeutică.

Un alt procedeu fizic constă în fierberea scurt timp a siropului, când substanţele coloidale coagulează.

Dacă opalescenţa siropului provine de la uleiurile volatile, extracte vegetale sau tincturi, siropul se clarifică folosind Tween 20.

Clarificarea prin mijloace chimice

Se aplică la siropurile care conţin tanin ca substanţă balast cu ajutorul unei soluţii diluate de albumină.

Albumina (albuşul de ou proaspăt) este un agent care astăzi se foloseşte tot mai rar în practica farmaceutică deoarece o parte din compoziţia ei nu este coagulabilă. Nu se aplică acest procedeu la siropurile cu taninuri, gume, care constituie principiile active ale preparatului.

Clarificarea prin procedee biochimice

Are la bază reacţii enzimatice şi se foloseşte la clarificarea sucurilor de fructe care apoi se utilizează la prepararea siropurilor farmaceutice. Prin fermentaţie alcoolică se îndepărtează substanţele proteice şi alte substanţe balast.

Filtrarea siropurilor

După clarificare, unele tehnici de lucru prevăd lăsarea în repaus pentru sedimentare. Se lasă să se răcească la 30-40° C, după care se aduce la volum prescris cu apă, apoi se filtrează.

F. R. X. prevede: „imediat după dizolvare, siropurile se filtrează". Pentru filtrare se folosesc de obicei hârtia de filtru, pânza sub formă de săculeţ sau filtre de sticlă.

Dacă hârtia de filtru sau materialul textil sunt umede, la filtrarea siropului în cantitate mică se modifică concentraţia siropului (are loc diluarea siropului). Pentru filtrarea siropului sunt foarte bune filtrele de sticlă G_2 şi G_3.

Filtrarea prin filtrele de sticlă are loc cu viteză mare chiar la temperatura camerei; viteza este mai mare decât la hârtia de filtru, material textil, iar pierderile prin filtrare sunt neglijabile.

La prepararea siropurilor este importantă ordinea de filtrare şi de aducere la cantitatea (în farmacie) sau la volumul prescrise (în industrie). Aceasta trebuie să fie următoarea: aducerea la volum şi apoi filtrarea, când concentraţia nu suferă modificări. Ordinea trebuie respectată la filtrare prin materiale fibroase. Când se foloseşte filtrul de sticlă, ordinea de filtrare este indiferentă.

9.3. Caractere. Alterări şi conservarea siropurilor farmaceutice

Caracterele organoleptice ale siropurilor, precum şi parametrii fizico-chimici de apreciere a calităţii sunt dependenţi de natura ingredientelor: substanţele active şi vehicule.

Farmacopeea Română, Ed. X (1), arată că: „siropurile pot fi colorate şi aromatizate cu substanţe aprobate de Ministerul Sănătăţii".

În general, siropurile sunt lichide, vâscoase, limpezi, cu culoarea, gustul şi mirosul date de substanţele dizolvate. Unele preparate cu soluţii extractive pot da soluţii opalescente. De aceea Farmacopeea Română, Ed. X, le defineşte astfel: „siropurile sunt soluţii limpezi sau slab opalescente având gustul, mirosul şi culoarea caracteristice componentelor".

Gustul siropurilor este în general dulce, dar poate fi modificat spre acid la siropul de lămâie, amărui la siropul de ipeca, opiu, sau metalic la siropul de sulfat feros sau cu clorură feroasă.

Vâscozitatea variază cu compoziţia siropului. Adesea se adaugă mucilagii care măresc vâscozitatea şi acoperă foarte bine gustul neplăcut al unor ingrediente.

Hidroliza zaharozei în glucoză şi levuloză care se poate petrece într-un sirop în timpul preparării sau în timpul depozitării nu este considerată ca o alterare.

Siropurile păstrate în condiţii neprielnice suferă modificări importante. Agenţii atmosferici determină o serie de alterări. Astfel,

zaharoza şi mai ales zahărul invertit, sub acţiunea razelor UV şi a oxigenului, suferă descompunere prin caramelizare. Excepţie fac siropurile cu săruri feroase care se păstrează la lumină. Invertirea zahărului are loc şi în procesul depozitării îndelungate. Siropul simplu, preparat la cald, după 60 săptămâni de la preparare conţine zahăr invertit 4,16 g/litru, iar siropul preparat la rece 2 g/litru. Invertirea zahărului este facilitată de ionii de hidrogen, urmele de metale grele. Glucoza care ia naştere prezintă tendinţă de cristalizare şi preparatul pierde omogenitatea şi transparenţa iniţială. Soluţia rezultată are o presiune osmotică redusă, ceea ce permite dezvoltarea microorganismelor care generează fermentaţii. Pot avea loc fermentaţiile: acetică, alcoolică, lactică şi butirică sub acţiunea următoarelor enzime: glucozidază, maltază, invertază. Siropurile care fermentează se tulbură, devin acide, fac spumă cu degajare de CO_2 îşi schimbă culoarea şi mirosul.

După indicaţiile farmacopeii noastre „siropurile cu aspect sau miros modificat nu se folosesc".

Siropurile sunt medii prielnice pentru dezvoltarea microorganismelor, levurilor, ciupercilor, când sunt păstrate în condiţii necorespunzătoare. Chiar în siropul simplu, cu un conţinut ridicat de zahăr şi preparat la cald, prin fierbere 1-2 minute, prin deschiderea repetată a flaconului s-a observat, după aproximativ 3 săptămâni de la preparare, dezvoltarea unor mucegaiuri. De aceea farmacopeea noastră indică adăugarea conservanţilor şi la acest sirop care multă vreme a fost considerat că este un sirop cu conservare bună care nu are nevoie de conservanţi. În monografie, Suplimentul F. R. IX (5) şi Ph. Hung. VI (3) prevăd: „la preparare se admite adaosul de conservant".

Conservabilitatea siropurilor poate fi asigurată dacă se respectă o serie de reguli practice de lucru menţionate de farmacopee privind prepararea şi conservarea: „imediat după preparare, în stare fierbinte siropurile 30 filtrează în sticle uscate de capacitate mică, în care se face conservarea"; în continuare, Farmacopeea Română face menţiunile: „conservarea se face în flacoane de cel mult 1000 g bine închise şi complet umplute, la 8-15° C. Siropurile cu concentraţie de zahăr inferioară celei prevăzute la siropul simplu se conservă prin adăugare de 1,5 g o/oo amestec de p-hidroxibenzoat de metil şi p-

hidroxibenzoat de propil în proporţie de 9: 1 sau alţi conservanţi antimicrobieni potriviţi". Adăugarea de conservanţi se menţionează pe eticheta preparatului.

După Sabatischka (6) nipaesterii sunt indicaţi pentru conservarea celor mai multe siropuri. F. Hung. VII prevede folosirea soluţiei conservante (nip-nip) 0,1 % la siropurile mai diluate.

Esterii propil şi butil ai acidului p-hidroxibenzoic şi combinaţia acestora asigură conservarea siropurilor într-o concentraţie mult mai mică decât esterul metilic (8,9).

Pentru conservarea siropurilor, literatura mai citează şi următorii conservanţi: alcoolul concentrat adăugat câteva picături la suprafaţa siropului, acidul salicilic 2 %, parabenii (esterii acidului p-hidroxibenzoic) în concentraţie de 0,1 %, acidul benzoic sau benzoatul de sodiu 5 %, timol, oxichinonsulfat (3,7,9).

Derivaţii fenolici pot fi surse de incompatibilităţi (colorații, precipitate prin variaţii de pH).

Unele farmacopei prevăd sterilizarea siropurilor, însă operaţia este inutilă şi unele modificări pot avea loc şi în preparatele sterilizate care apoi s-au deschis de mai multe ori.

9.4. Exemple de siropuri farmaceutice

Siropuri oificinalizate în Farmacopeea Română, Ed. X.

Farmacopeea Română în vigoare (1) oficinalizează următoarele siropuri: sirop de balsam Tolu, sirop de beladonă, sirop de codeină şi sirop simplu.

• Sirop de balsam de Tolu (Sirupus balsami Tolutani)

Acest sirop conţine 4,5 % tinctură de balsam de Tolu. În condiţii neprielnice de conservare capătă un miros neplăcut de petrol datorat cinamenului sau stirolenului, rezultaţi sub influenţa unor mucegaiuri (Aspergillus niger şi Penicillium glaucum).

Siropul de balsam de Tolu este stimulent al expectoraţiei, are acţiune dezinfectantă la nivelul căilor respiratorii, este antispastic la nivelul musculaturii netede bronhice, fapt pentru care este indicat în traheobronşite acute şi cronice, astm bronşic.

• Sirop de beladonă (Sirupus belladonnae)

Acest sirop conţine 5 % tinctură de beladonă în sirop simplu. Se întrebuinţează ca antispasmodic, sedativ şi antiseptic uşor. Diminuează secreţiile şi peristaltismul intestinal, fapt pentru care este indicat în crampe intestinale, hipersecreţie digestivă şi bronşică.

• Sirop de codeină 0,2 % (Sirupus codeini 0,2 %)

La formularea acestui sirop poate fi utilizată codeina sau sărurile sale;

clorhidrat sau fosfat.

Siropul de codeină este utilizat ca sedativ al tusei în afecţiuni traheobronşice acute şi cronice.

• Sirop simplu (Sirupus simplex)

Siropul simplu conţine 64 % zahăr în apă distilată. Formularea mai nouă utilizează soluţie conservantă ca şi vehicul. Este utilizat pentru proprietăţile edulcorante şi ca vehicul la prepararea altor siropuri.

Siropuri farmaceutice neoficinale în F. R. X.

• *Sirop de eter* (Sirupus aetheris) F. R. IX

Conţine 2 % eter şi nu se prepară la temperaturi mai ridicate de 20° C, deoarece se tulbură. Se prepară la nevoie. Siropul de eter este un antiseptic şi analgezic indicat în colica biliară, gastralgii, astm bronşic ş. a.

• Sirop de portocale (Sirupus aurantiorum) F. R. IX

Siropul de portocale conţine 10 % tinctură de portocale şi sirop simplu. Se prezintă ca un lichid limpede gălbui, cu gust dulce şi miros de coji de portocale. Este folosit ca aromatizant al poţiunilor.

• *Sirop de cloralhidrat 5 % (Sirupus chlorali hydratis 5 %) F. R. IX* La formularea siropului cu cloralhidrat este prevăzută soluţia alcoolică de ulei de mentă care are rolul de a masca gustul şi mirosul neplăcut al cloralhidratului. Acest sirop este utilizat pentru proprietăţile antispastice, anticonvulsivante şi analgezice slabe în insomnii, stări de agitaţie motorie, astm bronşic.

• Sirop de lămâie (Sirupus citri) F. R. IX

Acest sirop conţine acid citric 1 %, ulei de lămâie 0,1 % şi sirop simplu. Este un bun corector de gust şi miros al unor substanţe medicamentoase.

• *Sirop de clorură feroasă (Sirupus ferri chloridi oxydulati)*

F. R. IX Acest sirop conţine 5 % clorură feroasă. Este utilizat ca antianemic în anemiile feriprive.

• Sirop de gaiacolsulfonat de potasiu (Sirupus kalii guajacolsulfonatis) (F. R. IX)

Acest sirop conţine 6% tiocol şi 10 % tinctură de portocale, alături de sirop simplu.

Este utilizat pentru proprietăţile antiseptice la nivelul căilor respiratorii în bronşite, emfizem pulmonar ş. a.

• Sirop de opiu (Sirupus opii) (F. R. IX)

Formularea acestui sirop cuprinde 5 % tinctură de opiu şi sirop simplu.

Siropul de opiu este utilizat pentru proprietăţile hipnotice şi analgezice.

• *Sirop de zmeură.* A fost oficinalizat în F. R. VI. Se prepară prin dizolvarea la cald a zahărului în sucul de zmeură, în prealabil purificat şi clarificat prin fermentaţie alcoolică. Clarificarea sucului prin fermentare se bazează pe acţiunea coagulantă a alcoolului rezultat în cursul fermentaţiei asupra materiilor balast de natură coloidală care imprimă sucului un aspect mai mult sau mai puţin tulbure şi care nu se pot înlătura printr-o simplă filtrare.

Concomitent cu fermentarea alcoolică, are loc o altă fermentaţie când pectina, în mediu acid sub acţiunea pectazelor, se transformă în acid pectic care sub acţiunea coagulantă a alcoolului se separă din lichidul apos. Dacă fermentaţia are loc la o temperatură superioară de 25° C, fermentaţia alcoolică trece în fermentaţie acetică. Siropul care conţine mai mult de 0,3% acid acetic, nu se poate întrebuinţa. La 20-25° C fermentaţia alcoolică se termină în 2-4 zile.

Siropul de zmeură din industria alimentară conţine acid formic drept conservant şi nu poate fi folosit în practica farmaceutică.

Siropul de zmeură are reacţie acidă şi maschează bine gustul acru al unor substanţe medicamentoase.

• *Sirop de alteea.* A fost oficinalizat în F. R. VII.

Pentru prepararea siropului de alteea se iau în lucru 5 g rădăcină de alteea care se macerează într-un amestec hidroalcoolic. Soluţia extractivă separată reprezintă vehiculul în care se dizolvă, la

rece, zahărul. După filtrarea prin vată, rezultă un lichid dens, gălbui, cu gust dulce, mucilaginos.

În Farmacopeea Italiană, se ia în lucru 0,5 % produs vegetal.

Este un preparat prevăzut de numeroase farmacopei străine: F. Pol., FJug., O. A. B., D. A. B., F. Sov., Ph. Bs.

Siropul de alteea se folosește pentru proprietățile emoliente și fluidifiante ale secreției bronșice.

• *Sirop de bromoform.* Este oficinalizat în F. N.

Se obține prin amestecarea componentelor: bromoform, alcool, glicerină și sirop simplu. Este utilizat pentru proprietățile de antitusiv la adulți. Nu se administrează la copiii sub 3 ani.

Siropuri pentru diabetici,

Siropurile pentru diabetici sunt lichide lipsite de zahăr ce au ca agent edulcorant substanțe neglicogenetice.

Agenții vâscozifianți ai acestor siropuri: metilceluloza, hidroxietilceluloza, carboximetilceluloza sodică nu sunt hidrolizate și absorbite în fluxul sanguin.

Aceste siropuri, pe lângă agenți edulcoranți, vâscozifianți, conțin esențe volatile și agenți de colorare.

Formularul farmaceutic național prezintă: Siropul simplu pentru diabetici, Siropul de coji de portocale pentru diabetici și Siropul de balsam de Tolu pentru diabetici.

• *Siropul simplu pentru diabetici* are în formularea sa zaharina pentru îndulcire, carboximetilceluloza ca agent de vâscozitate și soluția conservantă (F. R. IX) cu rol de vehicul.

• *Siropul de coji de portocale pentru diabetici* are în formulare ulei de coji de portocale și sirop simplu pentru diabetici. Solubilizarea uleiului de portocale se realizează cu ajutorul polisorbatului 80.

• Sirop de balsam Tolu pentru diabetici

Se realizează prin solubilizarea balsamului de Tolu cu polisorbat 20 în siropul simplu pentru diabetici.

Exemple de siropuri medicamentoase realizate de industria noastră de medicamente (10)

• Romergan

Sirop aromatizat pentru copii ce conține prometazină maleat

124 mg şi acid asorbic 800 mg/100 g.

Este un preparat antihistaminic de lungă durată, 8-12 ore, cu proprietăţi neuroleptice de intensitate moderată; este sedativ, antivomitiv, antitusiv, potenţează acţiunea anestezicelor generale, hipnoticelor, analgezicelor.

Este indicat în urticarie, rinite alergice, boala serului.

Se administrează la copii de 1-5 ani câte 1/2-1 linguriţă de 1-2 ori/zi; la copii de 5-10 ani câte 1-2 lingurițe/zi.

• Sirogal

Sirop aromatizat ce conține: tiocol, benzoat de sodiu, tinctură de aconit şi zahăr ca edulcorant.

Are acțiune de expectorant şi antitusiv.

Este indicat în bronşite acute şi cronice la adulţi şi la copii peste 2 ani.

• Sirop de pătlagină

Este un sirop pentru copii, ce conține extract fluid de patlagină, benzoat de sodiu şi zahăr ca edulcorant.

Are acțiune expectorantă blândă.

Este indicat în bronşite acute şi cronice cu expectorație vâscoasă.

• Sirop expectorant

Este sirop ce conține extract pectoral fluid, clorură de amoniu şi zahăr ca edulcorant.

Are acțiune expectorantă,

Este indicat în bronşita acută şi cronică cu expectorație vâscoasă la adulţi şi copii sub şi peste 7 ani.

• Zaditen

Siropul conține 1 mg ketotifen hidrogen fumarat la 1 linguriță. Are acțiune antispastică preventivă prin împiedicarea eliberării de histamină (bronhoconstrictoare) şi prin proprietățile antagoniste de calciu. Este indicat în profilaxia de durată a crizelor de astm bronşic. Tratamentul simptomatic al rinitei şi conjunctivitei alergice. Se administrează şi la copii mai mari de 3 ani.

Bibliografie

1. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X, Ed. Med., Bucureşti, 1993.
2. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. IX, Ed. Med., Bucureşti, 1976.
3. x x x Farmacopeea Hungarica, Ed. VI, 1972.
4. x x x *Farmacopeea Française* X, Paris, 1990.
5. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. IX, Suplim. II, 1984.
6. Sabalitschka Th., Hohn E., *Pharm. Ztg,1926,* 496, citat de 7.
7. Kedvesy György, *Gyogyszertechnologia,* Ed. Medicine, Budapest, 1971,241.
8. Littlejohn, O. M. J. Amer. Pharm. Ass., Ed. Sc.1955, 44,305.
9. Braeckman P., *Pharmazie* 1966, 21,713.
10. x x x *Agenda Medicală '95.* Ed. Medicală, Bucureşti, 1995.
11. x x x *Ph. Helv. ed VII,* Ed. Departement Federal de l' Interieur, Berne, 1992.

Capitolul 10
LIMONADE FARMACEUTICE

Limonadele sunt soluții apoase de acizi minerali sau organici, ce conțin eventual şi săruri, îndulcite cu zahăr sau siropuri. Pot conține uneori şi bioxid de carbon când sunt denumite limonade gazoase efervescente sau saturații (saturationae).

Limonadele sunt de fapt poțiuni farmaceutice, unele dintre ele sunt oficinalizate în farmacopei. Prin tehnica de preparare şi condiționare nu ridică probleme specifice de lucru şi se încadrează în indicațiile generale ale monografiei din F. R. în vigoare intitulată „Solutiones".

Prin compoziția sa (prezența unor acizi adesea alături de bicarbonat, edulcoranți şi aromatizanți), natura şi cantitatea vehiculului şi prin modul de administrare, se constituie o categorie de preparate farmaceutice în sine, numite limonade.

Limonadele se utilizează ca băuturi răcoritoare pentru bolnavii febrili, uneori pentru proprietățile laxativ-purgative sau ca vehicule la prepararea altor forme farmaceutice lichide. De asemenea, sunt folosite în intoxicații pentru neutralizarea toxicului sau ca antivomitive în graviditate. Limonadele gazoase maschează bine gustul sărat al unor substanțe medicamentoase.

Prepararea limonadelor

Vehiculul folosit la prepararea limonadelor este apa distilată, oficinalizată.

Dintre acizii minerali utilizați la prepararea limonadelor menționăm: acidul clorhidric, acidul fosforic, iar dintre cei organici cităm: acidul citric, acidul tartric, acidul lactic, acidul glutamic, acidul ascorbic ş. a. ; în cantitate de2-10glalitru. (1.2)

Sărurile mai des prelucrate sub formă de limonade sunt: citratul de magneziu şi sodiu, bitartratul de potasiu.

Pentru generarea bioxidului de carbon se utilizează bicarbonatul de sodiu şi un acid, în acelaşi flacon sau în flacoane separate. Cantitatea de sirop prescris variază între 85 şi 150 g/litru, chiar şi mai mult.

Când se cere ca limonadele să fie gazoase, se prepară prin introducerea CO_2 sub presiune sau CO_2 rezultă din reacţia dintre bicarbonatul de sodiu şi un acid organic asociat în formulă.

La prepararea limonadelor gazoase, întâi se dizolvă acidul, apoi în porţiuni mici se adaugă bicarbonatul, închizând sticla după fiecare porţiune adăugată. La dizolvarea bicarbonatului nu se face o agitare energică. Nu se recomandă adăugarea soluţiei de bicarbonat de sodiu pentru că degajarea CO_2 este mai bruscă şi poate provoca aruncarea dopului şi a soluţiei din flacon. Aceste limonade efervescente, preparate într-un singur vas, necesită pentru condiţionare flacoane de sticlă cilindrice cu pereţii groşi, rezistente la presiunea mare ce se creează în interior. De asemenea, dopul trebuie să aibă o bună închidere pentru a se asigura etanşeitatea.

Limonadele gazoase se pot prepara şi în două sticle separate, una conţinând acid, iar cealaltă bicarbonatul, când soluţiile se amestecă imediat înainte de administrare.

Limonadele negazoase şi cele gazoase preparate în flacoane separate se filtrează, iar cele gazoase preparate într-un flacon nu se filtrează.

Proprietăţi

Limonadele sunt lichide limpezi cu gust dulce-acrişor şi înţepător când conţin CO_2.

Deoarece sunt medii prielnice pentru microorganisme, se păstrează timp limitat şi se prepară la nevoie.

Limonadele cu un timp îndelungat de conservare se protejează prin adaus de conservanţi antimicrobieni şi antifungici de tipul celor menţionaţi la siropurile farmaceutice.

Exemple oficinalizate în F. R. X (3)

F. R. X oficinalizează două limonade: limonada gazoasă şi soluţia de citrat de magneziu.

Limonada gazoasă (Solutios effervescens) mai este numită şi poţiunea Riviere.

Formularea acestei limonade, precum şi prepararea şi condiţionarea în două flacoane: unul pentru componenta acidă, iar celălalt pentru componenta bicarbonatată.

Modul de administrare este următorul: se ia mai întâi o linguriţă din soluţia bicarbonatată pentru a nu forma brusc CO_2 şi apoi o linguriţă din soluţia acidă, când reacţia este mai lentă.

Limonada gazoasă este folosită ca antivomitiv.

Soluţie de citrat de magneziu (Solutio magnezii citratis) mai este numită şi limonadă Rogé.

Această limonadă conţine 40 g citrat de magneziu în 350 g soluţie.

Formularea, prepararea şi proprietăţile sunt descrise în F. R. X.

Dacă se prescriu alte cantităţi de citrat de magneziu, se ţine seama de solubilitatea citratului de magneziu în apă (10 %) şi se va înmulţi cantitatea de sare prescrisă cu 0,375 pentru precizarea cantităţii de carbonat de magneziu şi cu 0,625 pentru aflarea cantităţii de acid citric, ce se iau în lucru.

Când se prescrie limonadă gazoasă de citrat de magneziu, se înlocuiesc 2 g carbonat de magneziu cu 4 g bicarbonat de sodiu care se introduc în soluţie, în momentul închiderii flaconului.

Întrebuinţări: limonada Rogé ca atare sau cea gazoasă este folosită pentru proprietăţile laxativ-purgative. Se administrează toată cantitatea deodată (în dosis plena). Este bine tolerată şi de copii în doze corespunzătoare de citrat de magneziu, pe ani de vârstă.

Bibliografie

1. Brăileanu Cl., *Îndreptar farmaceutic,* Ed. Med. Bucureşti, 1976.
2. Ciocănelea V. şi colab., *Tehnica Farmaceutică,* Ed. Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 1974.
3. x x x: *Farmacopeea Română,*. Editura Medicală, Bucureşti, ed. X, 1993.

Capitolul 11
CORECTAREA GUSTULUI ŞI AROMATIZAREA SOLUŢIILOR MEDICAMENTOASE DE UZINTERN

Marea majoritate a substanţelor medicamentoase administrate sub formă de poţiuni sau siropuri au un gust neplăcut, greu suportat de bolnavul adult şi mai greu acceptat de copii. Farmacistul are competenţa, în procesul formulării definitive a medicamentelor, să realizeze preparate agreabile sub aspectul gustului şi al mirosului.

În acest sens F. R. X (1) prevede la monografiile „Solutiones" şi „Sirupi": „la preparare se pot folosi şi substanţe auxiliare, agenţi pentru corectarea gustului, mirosului".

Mascarea gustului şi mirosului neplăcut al unor substanţe medicamentoase realizează şi aspectul biofarmaceutic, respectiv al resorbţiei substanţei active.

Simţul gustativ este individual şi foarte variat, depinzând de vârstă, sex, de consumul de băuturi alcoolice sau de fumatul ţigărilor.

Gustul nu este o senzaţie simplă, ci este rezultatul a două senzaţii bine distincte: gust şi miros care în asociere generează nuanţe variate ale gustului.

Senzaţia gustativă este mărită când saliva este fluidă - foarte diluată - şi diminuată în stări febrile, când saliva este mai vâscoasă.

De asemenea, se remarcă senzaţii gustative anormale în timpul sarcinii, se percep diferit în timpul zilei; de exemplu, după mese se simte mai puţin pronunţat gustul salin.

Aprecierea gustului se face de obicei cu ajutorul numerelor 1 pentru cel mai rău gust şi 9 pentru un gust excepţional de bun comparativ cu aşa-zisele substanţe etalon de gust redate în tabelul nr.11.1.

Tabel nr.1 Substanţe etalon de gust

Gustul	Substanţă etalon în soluţie	
	Apoasă	Neapoasă
Amar	Sulfat de chinină	Chinină
Acid(acru)	Acid tartric,	Acid tartric
Dulce	Zahăr,zaharină sodică, ciclamat de sodiu Clorură	Zaharină, ciclamat
Sărat Astringent	de sodiu Alaun	

La unele substanţe gustul dispare imediat după înghiţire, iar la altele este mult mai persistent, de cea mai lungă durată este gustul acru şi amar.

Intensitatea gustului depinde de natura şi concentraţia substanţelor dizolvate, de temperatura soluţiei respective şi de factorii fiziologici legaţi de individ. Dependenţa senzaţiei de gust faţă de concentraţia substanţei medicamentoase dizolvate poate fi urmărită în tabelul nr.11.2.

Tabelul nr.11.2. Concentraţia substanţei dizolvate şi senzaţia de gust

	Bromuri de:		
Concentraţia moleculară	Litiu	Sodiu	Potasiu
0,01	Slab dulceag	Dulceag	Dulce
0,02	Slab dulce	Dulce salin	Dulce amărui
0,04	Salin dulce	Salin	Amar salin
0,2	Salin	Salin	Salin

Suma senzaţiilor gustative ale soluţiei administrate atinge gradul cel mai înalt la temperatura organismului. Sensibilitatea creşte de la 0° C la 40° C şi apoi scade, astfel că în jur de 60° C se pierde.

Răcirea limbii cu gheaţă, băuturi şi răcoritoare este însoţită de o diminuare sau suprimare a senzaţiilor gustative, din care cauză unele medicamente cu gust neplăcut se administrează mai uşor în prezenţa unor sucuri de fructe răcite în prealabil.

În cazul gustului dulce, temperatura cea mai favorabilă este între 35-40° C, pentru gustul salin este la 18° C, iar pentru gustul amar este la 10° C.

În unele cazuri, gustul neplăcut al unor preparate farmaceutice nu poate fi datorat substanţelor medicamentoase, ci substanţelor auxiliare, ca în cazul polisorbatului 80. În cazul acesta, corectarea gustului se face prin adăugarea unui amestec format din părţi egale de glicerină, propilenglicol sau sorbitol şi adaus de acid citric 1-5 % esenţă de fructe, mai ales de lămâie.

11.1. Modalităţi de corectare a gustului şi mirosului la soluţiile farmaceutice de uz intern

Corectarea gustului şi mirosului la medicamente se poate realiza prin: modificarea structurii chimice, modificarea unor proprietăţi fizice ca: structura cristalină, granulometria, solubilitatea, modificarea coeficientului de partaj ulei/apă sau apă/ulei, transformarea unui compus solubil în altul insolubil sau greu solubil, utilizarea unor substanţe care blochează terminaţiile nervoase senzitive, adausul de substanţe macromoleculare care se interpun între receptorii gustului şi moleculele substanţelor medicamentoase sau prin utilizarea unor substanţe edulcorante şi aromatizante. (2,3,4,5,6, ş. a.).

În ceea ce priveşte modificarea structurii chimice şi corelarea gustului substanţelor cu structura lor chimică, o atenţie deosebită a fost acordată mai ales substanţelor sapide cu gust dulce şi amar. Formarea unor legături intramoleculare este întâlnită de obicei la mascarea gustului amar.

Deoarece polimorfismul determină proprietăţi fizico-chimice şi biologice diferite, în cadrul aceleiaşi specii moleculare, se înţelege că alegerea judicioasă a celei mai adecvate forme poliforme este deosebit de importantă în cadrul preformulărilor şi al formulărilor unui medicament, agreabil sub aspectul organoleptic. (7).

Referitor la modificarea coeficientului de partaj U/A sau A/U menţionăm că gustul amar este mai accentuat în soluţii apoase, comparativ cu cele uleioase. Din această cauză, cu cât partea

hidrofobă a substanţei medicamentoase este mai mare cu atât este mai necesară creşterea dozei aromatizantului în soluţii apoase, pentru a atinge o aromatizare optimă.

Scăderea solubilităţii în apă a substanţelor medicamentoase sub pragul de identificare a gustului amar constituie una din căile de modelare a gustului. În acest sens menţionăm:

– Transformarea substanţelor polare cu grupări: hidroxil, carboxil, amină, sulfonamidă solubilă în apă, în compuşi greu solubili de tip: ester, eter, amidă N-acilsulfonamidă. În acest sens menţionăm esterificarea cu acizi graşi la: cloramfenicol (8), lincomicină (9), clindamicină (10), esterificarea eritromicinei cu monoesteri ai acizilor dibazici (11) când se obţin prodrog-uri (derivaţi bioreversibili) lipsiţi de gust, cu proprietăţi farmacocinetice optime. De exemplu euchinina (etilcarbonatul de chinină), succedaneul fără gust al chininei, este bine tolerată de organism şi eficace în tratamentul malariei (12).

Acilarea sulfamidelor la gruparea sulfonamidică conduce la sulfamide acilate, fără gust, uşor scindabile în organism, care sunt un alt exemplu de prodrog-uri.

– Transformarea în săruri sau rezinate greu solubile a unor substanţe medicamentoase cu gust amar, care sunt limita de percepţie a gustului, reprezintă o altă modalitate de modificare a gustului amar.

În tabelul nr.11.3. prezentăm exemple de prodrog-uri la care este mascat gustul amar.

Tabel nr.11.3. Derivaţi bioreversibili utilizaţi în scopul anulării gustului amar (13)

Moleculă iniţială	Modificarea reversibilă
Pivampicilina	Sare cu probenecid
Tetraciclina	Sare cu acidul 3,4,5 trimetoxibenzoic
Oleandomicină	Esteri, N-oxizi
Cloramfenicol	Ester al acidului palmitic sau al acidului fosforic
Lincomicina	Esteri ai acizilor alifatici, esteri ai acidului fosforic
Eritromicina	Esteri ai acizilor alifatici, săruri

Pentru corectarea gustului neplăcut al medicamentelor, se mai folosesc:

– substanţe care blochează terminaţiile nervoase senzitive (cocaina) sau anestezice locale slabe: mentol, apă cloroformată ş. a. ;

– substanțe macromoleculare care se interpun între receptorii gustului şi moleculele substanței. Se folosesc în acest scop agenții de vâscozitate: guma arabică, agar-agar, derivații de celuloză ş. a. ;

– adausuri de acizi: clorhidric, tartric, citric, glutamic, la substanțe saline, digitalice ş. a. ;

– adausuri de săruri; de exemplu, glutamatul de sodiu maschează gustul neplăcut la: tiamină, complexul vitaminelor B, barbiturice, extractul de ficat asociat cu fier, gustul metalic şi gustul de peşte;

– prelucrarea substanțelor medicamentoase în alte forme farmaceutice adecvate: emulsii, suspensii, capsule, comprimate, drajeuri ş. a. ;

– îndulcirea şi aromatizarea medicamentelor orale prin utilizare de edulcoranți şi aromatizante;

Alături de mascarea, ameliorarea şi optimizarea gustului nu trebuie neglijată înlăturarea mirosului neplăcut al unor substanțe volatile lichide sau solide. În acest caz se intervine chimic cu agenți care complexează substanța odorantă micşorându-i capacitatea de volatizare sau prin adăugare de agenți plăcut odoranți capabili de a acoperi mirosul neplăcut.

Agenții edulcoranți şi aromatizanți trebuie să îndeplinească următoarele condiții de calitate:

– să garanteze stabilitatea şi biodisponibilitatea substanței active;

– să nu aibă activitate terapeutică proprie:

– să nu interacționeze cu substanțele active;

– să fie miscibili cu solventul;

– să se conserve în timp şi să nu fie toxici;

– să confere medicamentului gust, miros şi aspect plăcute de bolnav.

Arta aromatizării presupune cunoaşterea unor factori care depind de: substanța medicamentoasă, tehnologia preparării diferitelor forme farmaceutice, dar şi de bolnav sau de boală. Astfel, unele medicamente ca hormonii şi aspirina modifică pragurile gustative ale bolnavilor, iar unele maladii cum ar fi hepatita provoacă o senzație de amar în gură şi modifică modul de percepție a altor senzații.

Alegerea corectorului de gust şi de miros nu trebuie făcută la sfârşit şi la întâmplare, după stabilirea formulei şi a tehnicii de preparare, ci se recomandă ca de la început să se ţină seama de natura substanţelor active, de cantitatea lor, de natura formei farmaceutice ş. a.

La elaborarea unei formulări se vor face numeroase preformulări în care se variază alături de alţi excipienţi natura şi cantitatea corectorilor de gust şi de miros. Pe baza cercetărilor experimentale raportate de literatură, farmacistul elaborează la receptură formularea definitivă a medicamentului cu corectorul preferenţial-adecvat, în cantitate optimă.

11.2. Clasificarea substanţelor corectoare de gust şi miros ale medicamentelor lichide

Cea mai frecventă clasificare este în agenţi de edulcorare şi agenţi de aromatizare. Dar clasificarea corectorilor de gust se poate face şi comparând concentraţiile limite la care se percepe gustul neplăcut al medicamentelor ca atare faţă de concentraţiile la care gustul devine plăcut în urma asocierii cu corectorul (14), după acuzaţiile de persistenţă ale gustului mascat (11), după gustul sau mirosul pe care îl corectează sau după clasa de medicamente la care sunt folosiţi. (15).

11.2.1. Edulcorante utilizate în formularea medicamentelor lichide

Îndulcirea medicamentelor se realizează cu edulcorante naturale sau sintetice. Ca produse naturale menţionăm: zahărul, mierea, glucoza, fructoza, zahărul invertit ş. a. Acestea însă nu sunt proprii în medicaţia diabeticilor. Pentru diabetici se folosesc îndulcitorii sintetici: glicerina, zaharina, ciclamatul de sodiu sau de calciu, manitolul, sorbitolul.

– Zaharina din punct de vedere chimic este o benzosulfimidă utilizată ca atare sau sub formă de sare de sodiu sau de calciu. În soluţii diluate este de 500 ori mai dulce decât zaharoza, prezintă dezavantajul că lasă gust amar, la scurt timp după ingerare. Până în

prezent nu i s-a făcut vreo acuzaţie privind toxicitatea.

– Ciclamatul de sodiu sau de calciu este ciclohexansulfamat, solubil în apă, de 30 ori mai dulce decât zaharoza, fără gust particular. Doza uzuală este de 5 mg/kg corp. După unele cercetări întreprinse în Franţa şi Japonia, rezultă că ciclamaţii se metabolizează în organism dând ciclohexilamina care are tendinţă de acumulare în vezica urinară, în ficat, cu formare de tumori canceroase. Ca urmare a acesteia, în 1967 în Franţa, în 1970 în America şi în alte ţări - Anglia, Danemarca, Elveţia şi Suedia - s-a interzis folosirea ciclamaţilor. Măsurile de interdicţie au avut un caracter temporar.

Intensitatea gustului dulce, în cazul îndulcitorilor naturali şi sintetici, variază după cum se poate observa în tabelul următor:

Tabelul nr.11.4 Gradul de îndulcire al unor edulcoranţi

Denumirea îndulcitorului	Gradul de gust dulce
Zaharoza	1
Glucoza	0,5
Maltoza	0,6
Zahăr invertit	0,8
Fructoza	1
Zaharina	500
Ciclamatul de sodiu	30
Cloroform	40

11.2.2. Substanţe aromatizante utilizate la prepararea medicamentelor lichide

Jeleurile volatile (uleiul de mentă, anason ş. a.), substanţele aromatizante: mentol, vanilină ş. a., precum şi siropul de Eryodiction şi sucuri obţinute din fructe au acţiune anestezică asupra papilelor gustative, fapt ce le-a făcut utile în aromatizarea unor substanţe medicamentoase. Un alt aromatizant este soluţia de benzaldehidcianhidrină care corectează gustul sărurilor de alcaloizi (morfină, codeină ş. a.) şi mirosul neplăcut al multor substanţe urât mirositoare.

F. R. oficinalizează în acest scop tinctura şi siropul de portocale, siropul de lămâie şi uleiurile eterice de: anason, scorţişoară, mentă, lămâie şi prevede condiţii de calitate exigente ale

acestor uleiuri.

Farmacopeea Daneză prevede utilizarea vanilinei, cacao ş. a.

În S. U. A. se recomandă asocierea de aromatizante: cireşe-mentă, cacao-mentă, cireşe-vanilie, mentă-vanilie, lămâie-cireşe, caramel-portocale, portocale-ananas.

În practica farmaceutică modernă sunt utilizate o serie de aromatizanţi de sinteză care sunt împărţiţi în trei categorii: aromatizanţi cu gust dulce, arome cu gust amar-dulce şi arome cu gust amar.

a) *Arome cu gust dulce* şi substanţele corespunzătoare de sinteză ce pot fi folosite:

Ananas: butirat de etil, n-acetatul de butil, acetatul de cinamil, butiratul de hexil.

Anason: anisatul de etil.

Măr: izovalerianatul de etil, izovalerianatul de benzil, valerianatul de geranil, butiratul de metil.

Caise: benzil-metilcarbinol, propionatul de butil, acetatul de citronelil, butiratul de geranil şi izomerii, izobutiratul de metil, alcoolul fenilpropilic, acidul cinamic, butiratul de propil.

Caise-ananas: formiatul de benzil.

Caise-piersică: cinamat de etil, acetatul de amifenil.

Banane-prune: acetatul de bomil.

Prune: butiratul de benzil.

Căpşuni: izobutiratul de neril, metilacetofenona, formiat de anisil, cinamat de metil.

Gräpfruitt: izobutiratul de octil.

Afine: butiratul de thodinil.

Cacao: butiratul de neril, cinamatul de fenilpropril.

Cuişoare: amilhidroxiizoeugenol.

Rom: formiatul de izobutil.

b) Arome de gust amar-dulce şi substanţele corespunzătoare de sinteză ce pot fi folosite:

Cherry: formiatul de rhodinil şi izovalerianatul de rhodinil.

Nucă de cocos: metilumdecilcetona şi fenilacetaldehida. *Lămâie:* citral.

Piersică: antranilatul de metil.

c) Arome cu gust amar şi substanţele corespunzătoare de sinteză ce pot fi folosite:

Acetofenona, formiatul de etil, salicilatul de alil, acetatul de benzil, cumarina, dimetilhidrochinona, eugenolul, geraniolul, acetatul de metil, acetatul de nonil, antranilat de metil ş. a.

11.2.3. Clasificarea corectorilor de gust şi miros după gustul substanţelor medicamentoase pe care-l maschează

Gustul amar

Substanţele medicamentoase cu gust amar şi miros neplăcut pot fi corectate cu siropuri obţinute cu sucuri din produse vegetale, cu miros aromatic accentuat de: anason, portocale, singure sau asociate cu vanilie. (18)

În cazul substanţelor medicamentoase amare şi inodore ca sulfatul şi clorhidratul de chinină se recomandă asocierea unor siropuri ca cel de: cacao, zmeură, eriodicton, cireşe amare cu cel de lămâie, portocale sau coriandru (5,19,20).

Gustul amar al alcaloizilor: codeină, chinină, stricnină se maschează bine cu extract de eriodicton (12).

Siropul de coriandru, deşi are gust amar, acoperă gustul amar-metalic, făcându-l agreabil. (21,22).

Ordinea preferenţială a corectorilor de gust amar, stabilită de Purdum şi Wrigt, poate fi urmărită în tabelul nr.11 5.

Tabel nr.11.5. Ordinea preferenţială a corectorilor de gust amar descrescătoare de sus în jos (14)

După Purdum	După Wright
Sirop de cacao	Sirop de cacao
Sirop de licviritia	Sirop de zmeură
Sirop de eriodicton	Sirop de eriodicton
Sirop de zmeură	Sirop de cireşe
Sirop de scorţişoară	Sirop de scorţişoară
Sirop de cireşe	Sirop de acid citric
Sirop de acid citric	Sirop de portocale

Gustul amar trecător se corectează cu cacao şi citrice, iar cel

persistent cu caramel, licviritie sau cu amestec de sirop de anason şi de mentă.

Administrarea unor substanţe medicamentoase amare sub formă de suspensie ameliorează gustul amar.

Gustul dulce

Este considerat ca gust agreabil, dar este necesar să i se imprime o aromă plăcută prin adaos de: cacao, vanilie, ulei de: mentă, ananas, portocale, lămâie.

Gustul sărat

Gustul salin, imprimat de ionii disociaţi ai unor săruri, este dependent de natura cationului. În seria clorurilor, ordinea descrescătoare a gustului sărat este:

$$NH^{+} < Ca^{+2} < Na^{+} < Li^{+} < Mg^{+}$$

Gustul sărat poate fi îmbunătăţit cu siropuri de: cacao (12), sucuri de fructe (22), siropuri de mucilagii, gume, extract de: altea, licviritia, nalbă, extracte conţinând taninuri: afine, dude ş. a. (20,12).

Gustul alcalin

Corijarea gustului alcalin al unor medicamente lichide se face cu tinctură sau ulei de mentă, soluţie de amoniu anisată, apă de flori de portocale (24) etc.

Gustul acid

Rectificarea gustului acid se face cu sirop simplu, sirop de zmeură, sirop de portocale, sirop de lămâie, sirop de altea, singure sau asociate. Este contraindicat siropul de licviriţie din cauza precipitării glicerizinei.

Gustul metalic

În acest caz se utilizează extractul de mentă asociat cu ulei de mentă sau cu mentol. Gustul astringent metalic al medicamentelor lichide cu fier se poate corecta prin adăugarea glutamatului de sodiu (12,25).

Gustul uleios

Se corectează prin emulsionarea uleiului şi asocierea cu

vanilie, ulei de mentă, ulei de lămâie, ulei de portocale, ulei de anason, ulei de cuişoare. În cazul uleiului de peşte se recomandă şi utilizarea de 0,05 % glutamat de sodiu(12,25).

Gustul arzător

Coralhidratul poate fi mascat prin asociere cu tinctura de aconit, esenţe şi extracte de anason, cuişoare, scorţişoară, vanilie (12,3), precum şi prin asociere cu substanţe emoliente ca: siropurile de: altea, licviritia, nalbă.

11.2.4. Clasificarea corectorilor de gust după natura substanţelor medicamentoase

Stricnina

Se recomandă folosirea sărurilor de magneziu cu capacitate însemnată de mascare a gustului amar (12).

Antibioticele

Antibioticele au de obicei gust amar care poate fi mascat prin utilizarea următorilor corectivi: sirop de cireşe, de mentă, de portocal ş. a.

Aromatizarea antibioticelor în poţiuni se face cu sucuri de fructe (lămâie, portocale ş. a.), iar sub formă de comprimate cu aromatizanţi solizi. Astfel, clorhidratul de aureomicină sau tetramicina se corectează cu ajutorul siropului de cacao sau cu suc de cireşe amare (26).

Gustul deosebit de amar al cloramfenicolului poate fi mascat cu miere sau cu zaharină în asociere cu ulei de anason şi scorţişoară.

Vitaminele

Pentru aromatizarea vitaminelor se pot utiliza sucuri de: cireşe amare, de zmeură, extract de cacao şi diferite preparate extractive de coajă de portocală. În cazul asocierii vitaminelor cu extract de ficat, hidrolizate de proteine şi fermenţi se foloseşte elixirul de anason singur sau asociat cu: siropul de mentă, siropul de zmeură, siropul de lămâie etc.

Vitaminele hidrosolubile se aromatizează în soluţii cu siropuri de fructe: zmeură, vişine, portocale, lămâie (27).

Vitaminele din complexul B se aromatizează cu siropurile de: cireşe, zmeură, licviriţie (4). Rezultate bune s-au obţinut la aceste vitamine utilizând câteva picături din amestecul de esenţă artificială de piersici, căpşuni şi caise cu sirop de zaharină şi acid citric.

Pentru vitamina B_1, se preferă arome de vişine sau de citrice. La vitamina C este indicată aroma de zmeură sau siropul de lămâie.

Vitaminele liposolubile prelucrate sub formă de emulsie U/A se aromatizează cu soluţie alcoolică de vanilină, iar îndulcirea fazei apoase se face cu ciclamat de sodiu - zaharină 10:1, adăugată în proporţie de 0,25 g%.

Antihistaminicele

Au gust amar-acru sau înţepător şi se maschează cu sirop de zmeură în asociere cu ulei de mentă sau cu vanilie (28).

Sulfamidele

Gustul amar al sulfamidelor poate fi corectat prin prelucrarea lor sub formă de suspensii îndulcite şi aromatizate cu sirop de: cacao, lămâie, portocale, zmeură, căpşuni.

Aminoacizii şi preparatele opoterapice

Pot fi corijate cu sirop de cacao, sirop de caramel, sirop de licviritia, singure sau asociate cu ulei de mentă, ulei de cuişoare.

Substanţele analgezice şi antipiretice

Se aromatizează cu uleiuri de: lămâie, portocale, sirop de banane.

Poţiunile pentru tuse

Se aromatizează cu sirop de Tolu, sirop de portocale sau cu apă de migdale amare.

Cloralhidratul se prelucrează în siropuri cu mucilagii aromatizate cu ulei de mentă sau tinctură de portocale (28).

Bibliografie

1. x x x *Framacopeea Română,* Ed. X., Ed. Med., Bucureşti, 1993.
2. Danciu Felicia, Kory M., Luputiu G., *Structură-biodisopnibilitate,* Ed. Dacia, Cluj, 1993.
3. Kiger J. L., *Pharm. franç,* 1979, 5-6, 37.
4. Collins A. J., *Sweetness and Sweetenens,* Ed. G. Birch Green L. F.,1982.
5. Coulson C. E., Applied Science London, 1971.
6. Grecu I., Monciu D., Structură cristalină şi biodisponibilitatea medic., Ed. Med., Bucureşti, 1983.
7. Rouset M., Droust ş. a. *Ann. Fals Exp. Chim.,* 1976, 69.751.
8. Pozo A. *Rev. Port. Farm.,* 1981, 5,11.
9. Wesly F. *J., Am. Pharm. Assoc.* Ed. Prot., 1957, 11, 674.
10. Sinkula A. *J., Pharm. Sci.,* 1974, 63,842.
11. Capra C., *Farmacia,* Ed. Prac., 1955, 2,47.
12. Sinkula A., *J. Pharm. Sci.,* 1975, 64,181.
13. Purdum W. A., *J. Amer, Assoc. Sci.,* 1942, 31,298.
14. Troisnel M. Influence des processus de fabrication sur la biodisponibilité des principes actifs administrés par voie orale, Bull-Pharm. Lille, 1982.
15. x x x *Pharmacopeea Danica* (citat de 17).
16. Grecu I., Popoviciu V., *Substanţe auxiliare farmaceutice,* Ed. Facla, Timişoara, 1988, pag.222.
17. Rolteglia E., *Boll chim. farm.,* 1958, 6,329.
18. Becker C. H,. *J. Amer Pharm. Assoc.,* Ed. Sci.,1955, 40,83.
19. Blonde J., *Minerva Farm.,* 1955, 2,47.
20. Münzel K., Das Farben von Arzneimittelar. Meren Dokumentation der Vortrage, 1973, 207.
21. Negoiţă S., Crângoiu E., *Practica farmaceutică,* Bucureşti, 1973, 1,119.
22. Berry Y. A., *Pharm. J.,* 1956, 87.
23. Lehman H., Schweitz, Apoth. Ztg.,1957, 90,193.
24. Coul I. F,. *J. Amer, Pharm., Assoc.* Ed. Sci.1953, 42,682.
25. Cross H. M., J. Amer, Pharm. Assoc. Sci 1954, 43,573.
26. Savopol E., *Practica farmaceutică,* Bucureşti,1969, 2,103.
27. Schort G. R.,*Pharm. J.,1960,* 17,565.

Capitolul 12
FORME FARMACEUTICE LICHIDE PER ORALE CU UTILIZARE MAI RESTRÂNSĂ

În acest capitol vor fi prezentate: picăturile de uz intern, extracte concentrate pentru siropuri, granulate şi pulberi pentru siropuri sau poţiuni, fiole cu soluţii buvabile, vinuri medicamentoase.

12.1. Soluţii medicamentoase de uz intern administrate sub formă de picături

Picături de uz intern guttae

Deşi numeroase forme farmaceutice se administrează sub formă de picături (pentru urechi, ochi, nas), dacă ne exprimăm „se iau picături", aceasta înseamnă totdeauna o soluţie administrată sub formă de picături, destinată administrării interne.

Picăturile sunt soluţii de substanţe medicamentoase active în apă sau alţi solvenţi potriviţi (alcool, glicerină, soluţii extractive alcoolice) destinate uzului intern.

În astfel de medicaţie, în general cu activitate terapeutică înaltă, este important ca principiul activ să fie uniform repartizat, astfel încât fiecare picătură să conţină aceeaşi doză.

Preocupări ştiinţifice privind măsurarea în picături şi în realizarea unor soluţii medicamentoase ce se administrează în picături datează de la începutul ultimului secol (1).

În sistemul internaţional actual, aşa-numita picătură normală

(picătură etalon) se referă la picătura obținută cu picătorul normal (etalon) ținut în poziție verticală.

Dimensiunile picătorului normal sunt redate în fig.12.1., conform indicațiilor Farmacopeii Române, Ed. X (2).

F. R. X. precizează în cadrul capitolului „Prevederi generale" următoarele: „Pentru măsurarea preparatelor farmaceutice lichide în picături se folosește picătorul normal: 20 picături de apă care cad liber la 20° C din picătorul normal, ținut în poziție verticală, cântăresc 1 g ±5 mg.

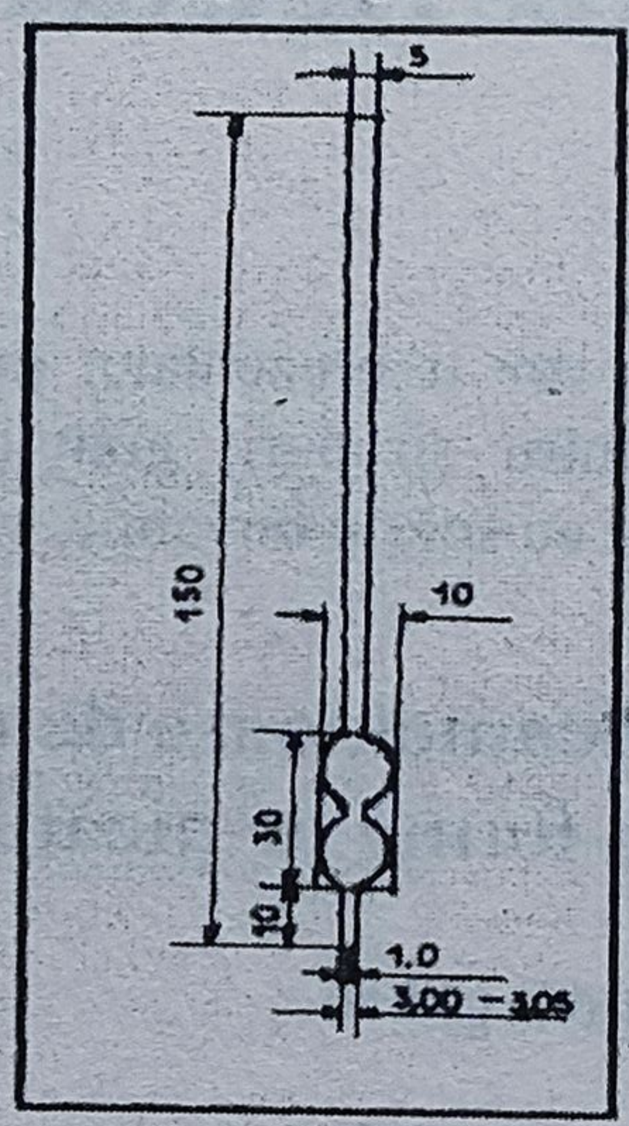


Fig.12.1. Picător normal (F. R. X).

Formarea picăturii

Mărimea picăturilor (greutatea lor) este influențată de numeroşi factori (3,4): tensiunea superficială a lichidului, mărimea suprafeței de picurare, viteza de picurare, poziția picătorului, temperatura şi vâscozitatea lichidului, natura materialului din care-i confecționat picătorul (sticlă sau material plastic), forțele de adeziune între suprafața picătorului şi lichid ş. a.

Când greutatea picăturii depăşeşte forțele superficiale de pe suprafața de picurare, atunci lichidul se desprinde de tub şi cade. Desprinderea picăturii de picător are loc asemenea tragerii firului, formându-se o picătură finală.

Lungimea „firului format este influențată de caracterul

elastic şi vâscozitatea lichidului".

În cazul soluţiilor ce se administrează sub formă de picături, referitor la doză, ţinem cont de două date importante: prima este numărul de picături, ceea ce înseamnă *câte picături se formează dintr-un gram de lichid, a* doua este *greutatea picăturii.* Cu scăderea tensiunii superficiale scade greutatea picăturii şi creşte numărul lor. Astfel, soluţiile ce conţin solubilizanţi sau agenţi de reducere a tensiunii superficiale (eter, tincturi alcoolice) au numărul picăturilor considerabil mai mare decât la apă sau soluţiile ce conţin substanţe tensioactive. Acestea se iau în considerare pentru stabilirea dozei terapeutice, dar şi la verificarea dozelor.

Referitor la mărimea picăturii, iniţial Tate (1964) a stabilit relaţia:

$$2\,r\,\pi\sigma = mg$$

$$m = \frac{2r\pi\sigma}{g} = \frac{d\pi\sigma}{g} \quad (12.1)$$

unde:

m = masa picăturii în grame

r = raza suprafeţei de picurare

d =2r

σ= tensiunea superficială a lichidului de picurat (dyne/cm)

g = acceleraţia gravitaţională 981 cm sec. $-^2$.

Pentru preparatele administrate sub formă de picături este practică utilizarea pipetei ataşată de sticlă. Utilizarea recipientelor cu picurător din plastic inserat în dopul flaconului este de asemenea practică, dar nu permite întreţinerea unei igiene riguroase a picătorului. Este de dorit ca mărimea picăturilor obţinute cu diferite picurătoare să fie apropiată de picătura realizată de picătorul normal.

Picăturile se administrează sub formă diluată, în apă îndulcită.

12.1.1. Exemple de picături pentru uz intern

Picături de etilmorfină Fo No

Clorhidratul de etilmorfină 1 % în apă se aromatizează cu benzaldehidcianhidridă.

Se utilizează pentru proprietăţile antitusive în tuse rebele.

Picături antidiareice F. Sov. X.

Conţin: tinctură de revent, tinctură de valeriană eterată, tinctură de opiu, ulei volatil de mentă, spirt eterat şi extract uscat de nucă vomică care se dizolvă în amestecul de tincturi.

Se prezintă sub formă de lichid limpede roşu brun cu miros de mentă şi eter.

Se păstrează în flacoane de sticlă colorată.

Picături carminative Fo No

Conţin un amestec de uleiuri volatile de: chimion, foenicul, mentă, care se dispersează cu ajutorul Tweenului 80 în tinctură aromatică oficinalizată de acelaşi formular.

Se prezintă sub formă de lichid limpede, galben-brun cu miros aromatic.

Picături de codeină Fo No

Fosfatul de codeină 2 % se dizolvă în apă de mentă.

Se utilizează pentru efectele de calmant al tusei şi analgetice.

Picături analeptice Fo No

Conţin: nitrat de stricnină, cafeină, benzoat de sodiu şi nicotinamidă, dizolvate în apă.

Nicotinamida stimulează puternic centrul respirator şi moderat centrul vasomotor. Asupra centrului vasomotor manifestă acţiune şi cofeina.

Prin însumarea efectelor farmacodinamice, produsul este un analeptic.

Picături antinefrolitice Fo No

Preparatul este o soluţie uleioasă de ulei de floarea-soarelui, care conţine uleiuri volatile de anason, rosmarin, eucalipt, foenicul.

Produsul are proprietăţile de a dizolva calculii renali.

Picături carminative Fo No (citat de 6) g|

Uleiurile volatile de: chimion, foenicul, mentă sunt dizolvate în tinctura aromatică (Ph. Hung.) şi alcool concentrat, astfel încât să se ajungă la concentraţia de 70°.

Preparatul manifestă proprietăţi carminative, spasmolitice.

Administrarea orală a uleiurilor volatile determină odată cu stimularea secreţiei salivare şi creşterea secreţiei gastrice. Datorită faptului că măresc peristaltismul intestinal şi ajută eliminarea gazelor, preparatul este indicat în balonări.

Picături expectorante Fo No

Are în compoziţie: tinctura de saponaria, tinctura thymi şi spirt anisat.

Acţiunea expectorantă se datorează saponinelor care creează o jenă (arsură) la nivel gastric, ceea ce generează o creştere a secreţiei la nivel respirator care prin act reflex declanşează expectoraţia.

Uleiurile volatile se absorb în parte şi se elimină prin plămâni, mărind secreţia.

Picături de fier-arsen Fo No (citat de 7),

Se obţin prin amestecarea soluţiei de metearseniat de potasiu şi sirop de clorură feroasă (Fe^{+2}) (sirupus ferri chlorati oxydulati - F. R. IX).

Datorită ionului Fe (II), preparatul se păstrează la lumină.

Preparatul este un stimulent al hematopoezii.

Picături vegeto-sedative Fo No (citat de 9)

Soluţia conţine luminal sodic, tinctură de belladonă, tinctură de valeriană şi ulei de mentă.

Preparatul are acţiune sedativă şi spasmolitică. Este indicat în distonii neurovegetative, nevroză cardiacă, stări de agitaţie.

Picături de nicetamidă Ph. Nord (10) Ph. Helv. (11)

Conţin nicetamidă, acid lactic dizolvate în apă.

Se prezintă sub formă de lichid limpede, incolor, cu gust acrişor, slab amar. Este indicat în cardiopatii.

Se păstrează în flacoane de sticlă colorată, bine închise.

Industria românească de medicamente (8) realizează următoarele produse care se administrează sub formă de picături pentru uz intern.

Adrenalină

Soluția pentru uz intern conține clorhidrat de epinefrină 1 mg/ml.

Preparatul este indicat în urgențe alergice - şoc anafilactic, angioedem laringian, stop cardiac, accesul de astm bronşic - deoarece manifestă următoarele efecte farmacodinamice: stimulează inima şi creşte uşor presiunea sistolică, are acțiune bronhodilatatoare, datorită acțiunii simpatomimetice directe.

Se administrează per lingual 1 ml din soluția 1 %.

Anghirol

Soluția conține extract apos deproteinizat din frunze de Cynara scolimus.

Datorită acțiunii de coleretic şi diuretic slab este indicat în tulburări dispeptice diverse (balonare epigastrică, flatulență ş. a.).

Se administrează 10-30 picături de 2 ori/zi înaintea meselor.

Calmotusin

Soluție gliceroalcoolică aromatizată pentru uz intern care conține felorhidrat de clofedanol.

Este un antitusiv cu acțiune centrală, având efect lent şi prelungit, slab anestezic local, analgezic, parasimpatolitic şi antihistaminic.

Este indicat în tuse iritativă, tuse obositoare şi persistentă, tuse |a bolnavi cu hemoptzie, în insuficiența cardiacă.

Mod de administrare: la adulți 20-30 picături de 3 ori/zi, iar la copii 5-15 picături de 3-4 ori/zi.

Clorocalcin

Soluție apoasă pentru uz intern ce conține clorură de calciu 0,1 g/ml. Are acțiune recalcifiantă, asigură un bilanț calcic pozitiv.

Nu se folosește la bolnavii cu gastrită sau ulcer.

Modul de administrare: la adulți 40-80 picături de 3 ori/zi, la copii 5-30 picături/zi (fracționat); se administrează diluat în lapte sau apă, pe nemâncate.

Cornhidral

Soluție pentru uz intern ce conține dihidroergotamină mesilat 2 mg la 1 ml.

Este un antimigrenos prin acțiune vasoconstrictoare în teritoriul carotidian; acționează ca agonist parțial adrenergic și serotoninergic.

Este indicat în tratamentul de fond al migrenei și altor forme de cefalee vasculară, sindrom ortostatic.

Se administrează per oral 10-30 picături de 3 ori/zi într-o jumătate pahar cu apă imediat înaintea sau în timpul meselor.

Cystenal

Soluția uleioasă de ulei de măsline conține: extract **de** rădăcină de Rubii tinctoriae, salicilat de magneziu și uleiuri volatile.

Este folosit pentru proprietățile diuretice, antispastice, favorizează eliminarea calculilor renali.

Digitalin

Soluție hidroalcoolică glicerinată cu digitoxină 1 mg/ml cu 50 picături/mi.

Preparatul este un tonicardiac, crește forța de contracție a miocardului, corectează insuficiența cardiacă, crește diureza.

Este indicat în insuficiența cardiacă congestivă cronică, fibrilație atrială, mai ales în insuficiența cardiacă.

Se administrează la adulți 10-25 picături inițial, până la corectarea tahicardiei, apoi câte 5 picături/zi; la copii în prima zi 0,1-0,4 mg; în a 2-a și a 3-a zi câte 0,1 mg, apoi doza de întreținere cu 0,025 - 0,05 mg/zi.

Nitroglicerina Soluție alcoolică perlinguală care conține 1 % nitroglicerină.

Preparatul provoacă vasodilatație coronariană, ameliorând aprovizionarea cu sânge a miocardului ischemic; provoacă vasodilatație sistemică (venoasă și arteriolară).

Se administrează perlingual, efectul apare după 2-5 minute și durează 10-30 minute.

Este indicată în tratamentul curativ și profilaxia imediată a crizei de angină pectorală.

Se administrează 1-3 picături în timpul crizei de angină pectorală sau imediat înaintea efortului provocator.

Trecid

Soluție gliceroalcoolică aromatizată pentru uz intern ce conține guaiafenezină 10 g %.

Fluidifică secreția bronșică, favorizând expectorația; în doze mari relaxează musculatura scheletică.

Preparatul este indicat în: laringită, traheită, bronșită, catar respirator, câte 20 picături de 3-4 ori/zi.

Vitamina A palmitat hidrosolubilă

Dispersie apoasă pentru uz intern, conține 20.000 UI/ml de retinol palmitat.

Acțiunea terapeutică: contribuie la menținerea funcției normale a epiteliilor, intră în compoziția pigmenților fotosensibili din retină, intervine în sinteza progesteronului.

Se administrează la adulți și copii: la adulți 50-100 picături/zi, la sugari 4-20 picături/zi, iar la copii de 2-15 ani câte 10-60 picături în 2 prize.

Vitamina A + D_2

Soluție uleioasă pentru uz intern care conține 30.000 U. I. vitamină A și Irgocalciferol 15.000 U. I. în 30 picături.

Favorizează absorbția intestinală și depunerea calciului în oase, are acțiune trofică asupra epiteliilor, intră în constituția pigmenților fotosensibili ai retinei.

La copii până la 2 ani se administrează 1 picătură/zi, copii de 2-5 ani, 2-3 picături/zi, copii de 5-15 ani, câte 3-5 picături/zi.

Vitamina F

Din produsele importante menţionăm unele produse de largă circulaţie internă: Sinonim: Vitamine F 99 (Franţa).

Soluţia pentru uz intern conţine concentrat de esteri etilici ai acizilor graşi nesaturaţi esenţiali, extraşi din uleiul de floarea-soarelui.

Acţiune terapeutică

Vitamina F are rol în menţinerea troficităţii pielii, în metabolismul lipidelor şi al colesterolului, în creştere, în mecanismele endocrine şi în mecanismul ovulaţiei.

Indicaţii: eczeme, acnee vulgară, psoriazis, seboree, plăgi, arsuri, furunculoză, degenerescenţa grasă a ficatului, hiperfoliculinemie.

Mod de administrare:

adulţi: 50-150 picături de 3 ori/zi, timp de 4-12 săptămâni, după caz;

copii: 1 - 4 luni: - 1 picătură/zi 4-7 luni: - 2,3 picături/zi; 7-12 luni: - 5-6 picături/zi; 5-15ani:- 10-20 picături/zi.

Tratamentul durează 4-6 săptămâni, după caz.

12.2. Extracte concentrate pentru siropuri

A Le Hir (12) descrie succint prepararea siropurilor farmaceutice tip decemplex, folosind extracte vegetale concentrate.

Industria farmaceutică franceză apelează în mare măsură la această manevră tehnologică de preparare a siropurilor. Procedeul de preparare s-a inspirat din tehnologia preparării siropului de portocale obţinut, plecând de la cojile de portocale prin macerare, hidralcoolică apoi o infuzie apoasă, şi concentrarea soluţiilor extractive, pentru a se obţine un extract concentrat.

Aceasta se realizează în maniera următoare:

– după extracția macerativă, alcoolul soluției extractive este distilat. Distilatul care conține principii aromatici este pus deoparte;

– concentrarea infuziei apoase se dirijează astfel încât să se obțină o soluție concentrată care conține toate principiile active nevolatile.

Are loc amestecul celor două preparate concentrate, obținând un concentrat care conține atât principii aromatici, cât şi principiile nevolatile. Amestecul soluțiilor este asociat cu sirop de zahăr şi alcool de 95^{c} pentru a atinge concentrații de 20^{c}, facil conservării, numit extract 1/10.

Siropurile corespunzătoare se prepară prin amestecarea unei părți de extract concentrat şi 9 părți sirop simplu.

12.3. Granulate şi pulberi pentru siropuri şi/sau poțiuni

Sunt granule şi/sau pulberi bogate în zahăr sau agenți edulcoranți care conțin principii active solubile în apă. Această procedură este favorabilă substanțelor active uşor hidrolizabile în solvenți polari.

Siropurile realizate prin dizolvarea granulelor, numite „siropuri instant", au, în general, o concentrație în zahăr mai redusă, suficientă însă pentru ameliorarea gustului componentelor. În momentul utilizării, se dispersează într-o cantitate de apă prin agitare.

12.3.1. Exemple industriale de siropuri şi/sau poțiuni instant

Săruri pentru rehidratare orală (13)

Pulbere care conține glucoză, clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu şi clorură de potasiu.

Preparatul substituie pierderea de apă şi săruri la bolnavii cu diaree acută infecțioasă, fiind util pentru corectarea stărilor de

deshidratare şi dezechilibru electrolitic.

Administrarea se face prin dizolvarea pulberii în apa potabilă, doza de soluție se administrează treptat, timp îndelungat de aproximativ 4 ore.

Sinerdol EH (14)

Pulberea conține Sinerdol EH (modificat pentru solubilizare) 600 mg în 6g pulbere ce conține edulcorant, aromatizant şi stabilizant tip antioxidant. Are acțiune antibiotică activă față de Mycobacterium tuberculosis, bacterii gram pozitive şi unele bacterii gram negative.

Este indicat în tuberculoză pulmonară şi extrapulmonară, infecții stafilococice grave, septicemii cu germeni gram-negativi.

Se administrează la adulți şi la copii, la aceştia din urmă se indică administrarea în lapte.

Farmacopeile şi formularele terapeutice străine prevăd formulări de granulate care se administrează sub formă de soluții buvabile. Astfel Ph. Helv. (l 1) prevede granulate efervescente de citrat de magneziu, iar N. F. (10) prevede granulate efervescente de fosfat de sodiu.

12.4. Fiole cu soluții buvabile

Fiolele cu soluții buvabile constituie doze unitare lichide. Ele au față de alte forme farmaceutice lichide de uz per oral avantajul unei mai bune conservări (12).

Foarte adesea, în fiole sunt condiționate lichide alterabile pe bază de extracte de organe şi de vitamine. Aceste produse sunt sensibile la oxidare şi constituie un excelent mediu de cultură a microorganismelor, în caz de contaminare.

Dacă este necesar, fiolele buvabile pot fi chiar umplute sub un gaz inert pentru a evita acțiunea oxigenului şi sterilizate pentru a asigura buna conservare. Sterilizarea se face cu ajutorul unuia din

mijloacele cunoscute, compatibile cu stabilitatea principiilor active: căldură mai mult sau mai puţin crescută sau filtrare sterilizantă sau eventual adaus de bacteriostatice.

Soluţiile din fiole pun aceleaşi probleme de aromatizare şi de edulcorare ca şi celelalte preparate destinate administrării per orale. Numai concentraţia în zahăr are mai puţină importanţă datorită faptului că nu există riscul de contaminare până în momentul administrării. Metodologia de repartiţie în fiole este la fel cu cea utilizată la preparatele injectabile; în acest caz se fac următoarele precizări:

– pentru fiolele buvabile sunt utilizate toate tipurile de fiole, dar sunt preferate cele cu două vârfuri când prelevările sunt mai accesibile;

– umplerea se face adesea prin metoda la vid, cu cel mai bun randament şi mai multă precizie.

Umplerea fiolelor cu două gâturi, dependent de capacitatea lor, se face prin umplerea lichidului în aceste fiole prin unul din capilare, aflat în legătură printr-un tub cu vasul ce conţine soluţia buvabilă (fig.12.2. a.). După umplerea fiolei, capilarul liber se sudează în flacără, apoi se scoate fiola din tubul de cauciuc şi se sudează şi cel de al 2-lea capilar.

Fiolele cu două gâturi, de capacitate mare (se împlântă cu una din deschideri în lichid) (fig.12.2. b.), iar prin cealaltă deschidere se atrage soluţie buvabilă cu ajutorul vidului, continuând celelalte operaţii ca mai înainte.

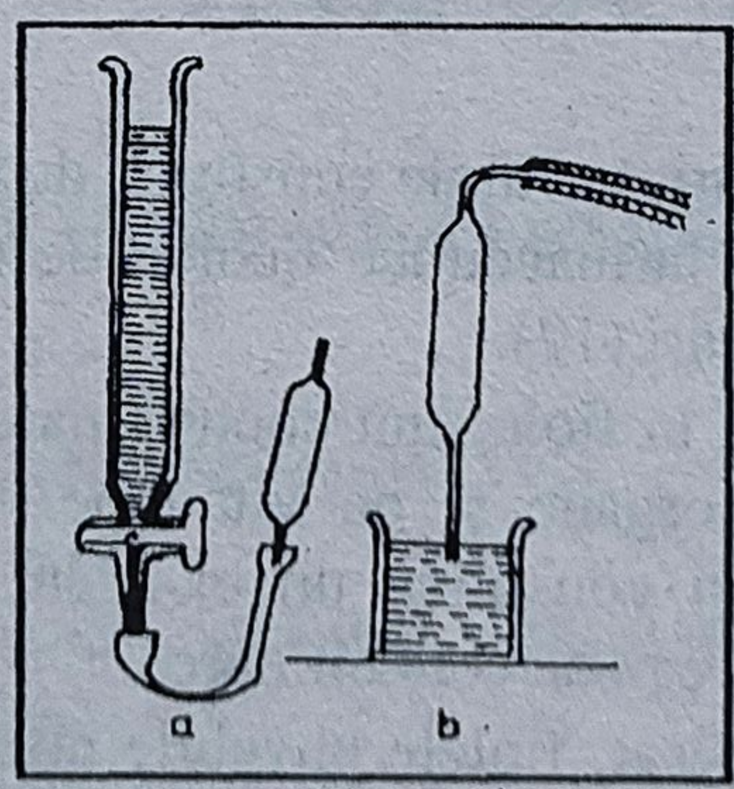


Fig.12.2. Dispozitive de umplerea fiolelor cu soluţii buvabile

În raport cu alte condiționări unitare (preparate unidoze) de tipul flacoanelor cu buşon de cauciuc, sachete de material plastic, fiolele buvabile prezintă următoarele avantaje:

– contactul conținutului medicamentos cu un singur material îndeosebi inert - sticla;

– prezintă o perfectă etanşeitate față de agenții externi;

– repartiția în fiole este mecanizată, cu randament mai ales la fiolele cu 2 vârfuri, are loc o umplere colectivă.

Fiolele buvabile prezintă şi unele inconveniente:

– prețul mai crescut decât la formele multidoze;

– deschiderea fiolelor prezintă riscuri de lezare, răniri ale manipulatorului, deoarece se produc fragmente de sticlă mai mici sau mai mari.

Evitarea celui din urmă inconvenient a fost realizată prin fabricație prin producerea „fiolelor autocasabile". Pentru aceasta sunt utilizate diferite procedee:

– se trece pe un diamant un gât al fiolei (puțin vizibil);

– se uzează sticla pe o anumită lățime cu ajutorul unei pietre de carborundum, iar zona cu mică rezistență se colorează cu un depozit de aluminat;

– se face un emailaj la un vârf pe diametrul lui;

– se creează o tensiune în sticlă prin răcire controlată a unei părți de fiolă (zona invizibilă, dar se marchează printr-un colorant).

Intervențiile anterior descrise în materialul de condiționare creează o fragilitate,suficientă şi bine localizată, pentru a asigura o tăiere uşoară şi netă cu minim de efort şi cioburi de sticlă. În acelaşi timp fiolele trebuie să asigure operațiile de umplere, închidere, transport, fără dificultăți.

În Franța (12) fiolele buvabile reprezintă o formă farmaceutică de larg utilizare.

12.4.1. Fiole cu soluții buvabile realizate de industria noastră de medicamente (14)

Ferglurom

Fiole a 5 ml soluție buvabilă ce conține 100 mg sau 200 mg gluconat feros corespunzător la 12 mg, respectiv 24 mg fier.

Preparatul reprezintă un aport de fier într-o formă bine suportată digestiv; corectează specific anemiile prin deficit de fier.

Este indicat în anemii feriprive, posthemoragice, nutriţionale ale sugarilor, secundare infecţiilor.

Se administrează la adulţi 600-1200 mg gluconat feros/zi până la normalizarea hemoglobinei sau profilactic (cei care pierd sânge zilnic) 100 -300 mg/zi.

La copii, 200-600 mg gluconat feros/zi, iar la sugari 100 mg/zi; dozele se fracţionează în 3 prize/zi.

Glutamat feros

Fiole cu 5 ml sau 10 ml soluţie buvabilă ce conţine glutamat feros 100mg şi, respectiv, 200 mg ce corespunde la 22 mg, respectiv 43 mg fier. Acţiunea, indicaţiile sunt aceleaşi prevăzute la Ferglurom. Se administrează la copii 1-2 fiole/zi, iar la adulţi 3 fiole/zi.

Vitamina D_2

Sinonim: Calciferolum (D. C-I.).

Fiole cu 3 ml soluţie buvabilă ce conţine 600.000 U. I. ergocalciferol.

Preparatul favorizează absorbţia intestinală a Ca şi fosfaţilor minerali, uşurează formarea şi depunerea în oase a fosfatului de calciu, diminuând eliminarea urinară a calciului.

Este indicată în rahitism şi tetania hipocalcemică, profilactic şi curativ până la vârsta de 5 ani. De asemenea, în carenţa vitaminică la adult şi bătrân, profilactic şi curativ, în doze corespunzătoare situaţiei de tratament.

Vitamina D_3 hidrosolubilă

Sinonim: Vitapur D_3 (Austria).

Fiolele de 2 ml conţin 600.000 U. I. vitamină D_3, hidrosolubilă.

Acţiunea terapeutică şi indicaţiile sunt aceleaşi ca şi la vitamina D_2.

În psoriazis şi lupus tuberculos se administrează 30-60

picături/zi.

Vitamina A + D_2

Fiole cu soluție buvabilă ce conține 350.000 U. I. vitamina A şi 300.000 U. I. vitamina D_2 pe 3 ml.

Preparatul prezintă acțiunile farmacodinamice ale celor 2 vitamine.

Este indicat în tratamentul rahitismului şi a tulburărilor de dezvoltare a dinților, în convalescență.

Se administrează la copii:

2-5 ani câte 1 ml la începutul iernii

5-15 ani, 1 fiolă o dată la adulți: 1 fiolă o dată

12.5. Elixirele sau zaharurile alcoolice

Sunt preparate care rezultă din amestecarea siropului de zahăr sau de glicerină cu alcool care conține substanțe medicamentoase şi aromatice.

Trebuie să aibă concentrație alcoolică de 20^C sau mai puțin.

Sub denumirea de „poțiunea Todd", F. R. VI (15) a înscris preparatul ce avea în formulare alcool de 60°, tinctură de scorțişoară, sirop şi apă, iar Farmacopeea Franceză (16) prevede pentru poțiunea Todd o formulare cu rom denumită „Poțiune alcoolizată cu rom".

Kedwessy (1) descrie două elixire cu utilizare în practica farmaceutică maghiară: Elixirul de tim compus şi Elixirul tonic, dând şi următoarele detalii:

Elixirum thymi compositus. Elixir de tim compus.

Se obține prin amestecarea tincturii aromatice (F. Hung)., tinctură de coji de portocale, tinctură de thym, soluție de bromură de sodiu 33,3 % şi sirop simplu.

Preparatul se prezintă ca un lichid brun-închis, miros caracteristic aromat, gust dulce sărat.

Acțiune şi utilizare: Are acțiune expectorantă prin uleiul volatil de tinctură de thym. Timolul se elimină prin bronhii, cu acțiune stimulentă asupra secreției mucoase şi prin acțiunea tensioactivă a preparatului, fluidifică secrețiile.

Este indicat în tuse rebele.

Elixirum tonisans. Elixir tonic.

Preparatul conţine: cofeină, acid citric, fosfat disodic, fosfat monosodic, sirop de zmeură, soluţie diluată de benzaldehidă, tinctură de Strichnos nux vomica şi alcool concentrat care se diluează pentru administrare per orală.

Se prezintă ca un lichid roşu-brun cu miros caracteristic de migdale amare la început dulce apoi amărui la gust.

Acţiune şi utilizare

Are acţiune stomahică şi tonică. Stimulent al S. N. C.

Se administrează în distonii neuro-vegetative.

12.6. Vinuri medicamentoase

Vina medicinalia (F. R. VI) (15).

(Oenoli)

După F. R. VI (15) vinurile medicinale sunt „preparate farmaceutice care se obţin prin dizolvarea simplă a unor substanţe chimice definite sau prin extragerea cu vin a substanţelor solubile din produse vegetale. Ele sunt destinate administrării interne".

Vinurile care servesc la prepararea vinurilor medicinale sunt vechi, roşii şi albe. Ele trebuie să îndeplinească condiţiile de calitate cerute de normele chimiei şi să aibă gradul alcoolic de cel puţin 12 %.

Vinurile se prepară şi prin macerarea unor produse vegetale în vin, când amestecul este menţinut în vase bine închise.

Vinurile medicamentoase nu pot conţine substanţe medicamentoase eroice. Conservarea vinurilor se face prin adaus de alcool la concentraţii de 14-16^{C} sau glicerină.

Condiţionarea acestor preparate se face în flacoane bine închise, pline şi la loc răcoros.

F. R VI oficinaliza „vin de China" care se obţine prin macerarea cojii de China în amestecul de alcool cu acid clorhidric, apoi se adaugă vinul şi se lasă încă 24 ore la macerat, după care se

separă.

Preparatul este o soluție cu gust amar pronunțat și ușor aromatic care se păstrează în vase pline, bine închise.

Industria noastră de medicamente prepara în urmă cu aproximativ un deceniu „Vin tonic".

Vinul tonic conținea: sulfat de mangan, fosfat de sodiu, arseniat de sodiu, tinctură gentiana, sulfat de stricnină și vin.

Vinurile medicinale prezintă unele dezavantaje: sunt fermentescibile și; reprezintă pentru bolnavii etilici o tentație, ducând adesea la supradozări și intoxicații medicamentoase (17,18).

Bibliografie

1. Kedvessy Gyorgy, *Tehnologia farmaceutică* Medicina, Budapest, 1971, 238,245-285.
2. x x x *Farmacopeea Română,* ed. X, Ed. Med., București, 1993.
3. Meier A., Hoger H., Munzel K., *Pharm. Acta Helv.,* 31,177, 1956.
4. Buchi I.,*Pharm. Acta Helv.,* 1936, 11, 165.
5. x x x Formulae Normales, 1968.
6. Stoian P. Ionescu, Stănescu V., Sovopol E., *Formular farmaceutic,* Ed. Medicală, București, 1968.
7. x x x Farmacopeea Sovietică, Ed. X, 1990.
8. Agenda medicală - Medicamente, Ed. Med., București, 1993.
9. x x x *Pharm. Hungarica,* Ed. VI, 1970.
10. x x x Pharmacopeea Nordica, 1963.
11. x. x x Pharmacopeea Helvetica, V 1988.
12. A le Hir *Abrege de Pharmacie Galenique,* Ediția VI, Ed. Masson, Paris, New York, 1992.
13. xxx Catalog de produse al Societății Comerciale Antibiotice S. A. Iași, 1995.
14. x x x *Agenda medicală 1995, Ed.* Medicală, București 1995.
15. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. VI, Editată de Institutul Farmaceutic București, 1948, 433.
16. x x x *Codex française,* Ed. VIII, 1965.
17. Pastia Alex., *Tehnica farmaceutică,* vol. IV, Litografia I. M. F. Iași, 1974, 250-253.
18. Brăileanu Clement, *Îndreptar farmaceutic,* Ed. Medicală, București, 1976,169.

SOLUȚII MEDICAMENTOASE DE UZ EXTERN

Numărul preparatelor de uz extern este mare, având în vedere aplicațiile pe mucoase ale diferitelor cavități ale corpului uman, precum și aplicațiile pe piele. În această categorie intră: medicamentele lichide cu aplicare endonazală, medicamentele lichide cu aplicație otică, medicamentele lichide pentru tratamentul cavității buco-faringiene, medicamentele lichide pentru uz vaginal, uretral și rectal, loțiunile și băile medicamentoase.

Capitolul 13

MEDICAMENTE LICHIDE CU APLICARE ENDONAZALĂ

Frecvența prescrierii preparatelor pentru nas şi deci frecvența distribuirii lor în farmacii este de 0,98 % din totalul medicamentelor, iar din aceasta, picăturile pentru nas ocupă peste 50 %. (1).

Preparatele destinate tratamentului local al afecțiunilor rinofariengiene sunt denumite „erine" sau „nerine".

Denumirea lor derivă de la cuvintele greceşti *en* şi *rhinos* care înseamnă „în nas". Denumirea de erine se atribuie tuturor medicamentelor care se introduc în nas de diferite consistențe: moale (unguente), solidă (pulberi, rinoconuri) sau fluidă, de tipul soluțiilor: apoase, uleioase, emulsii şi suspensii.

După modul de administrare pot fi instilații (care se administrează în picături, spălături sau duşuri nazale şi spray-uri). Picăturile se prepară în cantități mici de 10-20 g, spălăturile se prepară în cantități de aproximativ 100g.

13.1. Picături pentru nas

Rhinoguttae (F. R. X)

Erinele lichide, datorită faptului că se administrează sub formă de picături cu ajutorul instilatorului, se mai numesc şi „naristillae", „nasoguttae" sau „rhynoguttae".

Această formă farmaceutică a figurat în trecut în farmacopei ca o subdiviziune a capitolului „soluții", însă farmacopeile moderne (2-4 ş. a.) delimitează această formă farmaceutică lichidă, îi consacră

o monografie de generalităţi, stabilind condiţiile generale de preparare, control şi conservare.

La noi în ţară, F. R. IX (5) atribuie pentru prima dată o monografie de generalităţi intitulată „Rhinoguttae", definindu-le astfel: „Picăturile pentru nas sunt preparate farmaceutice folosite în tratamentul afecţiunilor nazale. Ele se pot prezenta sub formă de soluţie apoasă sau uleioasă, emulsie sau suspensie". Aceeaşi definiţie se perpetuează şi în F. R. X (6).

Ph. Hung. (2) consacră de asemenea, o monografie de generalităţi intitulată „Naristillae". B. P. C (4) prevede o monografie intitulată „Nasa drops", în care este dată definiţia picăturilor pentru nas, vehiculele utilizate la preparare, substanţele active şi condiţiile recipientelor de condiţionare. În PH. Bos. picăturile pentru nas figurează sub denumirea de „Rhinoguttae", unde după definiţie sunt prevăzute norme de preparare, control şi conservare. Ph. Dan. înscrie o monografie mai scurtă cuprinzând definiţia picăturilor nazale ca fiind preparate fluide destinate a fi aplicate pe mucoasa nazală.

13.1.1. Prepararea picăturilor pentru nas

La formularea şi prepararea soluţiilor endonazale se insistă astăzi asupra necesităţii introducerii unor noi coordonate care aparţin fiziopatologiei mucoasei nazale ce trebuie corelate cu problemele farmacotehnice şi cele ale biofarmaciei, acestea vizând optimizarea tratamentului în afecţiunile rinofaringiene.

Prepararea picăturilor pentru nas trebuie astfel condusă încât preparatul să răspundă următoarelor condiţii de calitate:

– o bună toleranţă biologică locală şi generală;

– să aibă activitate şi eficacitate constante;

– să fie stabile fizico-chimic şi să nu constituie mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor în procesul conservării.

Pentru îndeplinirea calităţilor menţionate,în procesul formulării, se aleg cu discernământ substanţele active, vehiculele, se utilizează o tehnică de dispersie adecvată, aplicându-se: izotonizarea, izohidrizarea şi sterilizarea soluţiilor. Sterilizarea trebuie văzută sub

aspectul conservabilității şi al condiției de calitate cerută de preparatele farmaceutice aplicate pe mucoase.

13.1.1.1. Substanțele active utilizate în terapia endonazală

Terapia nazală a evoluat în ultimii ani, astfel că substanțele active care intră în compoziția picăturilor pentru nas sunt foarte variate.

Substanțele medicamentoase nu trebuie să frâneze mişcarea cililor sau să lezeze mucoasa nazală.

Substanțele active în terapia endonazală sunt cele care după 10 minute de la administrare pot reduce până la 50 % din mişcarea ciliată şi produc un efect benefic în patologia cavității nazale.

Cercetările lui Djiane (2) au arătat că, după atacul chimic al unor substanțe active, mucoasa se reface în 3 zile, în timp ce sistemul ciliar nu se reface în acelaşi timp.

Substanțele medicamentoase destinate terapiei nazale, la aplicare locală, trebuie să reconstituie condițiile fiziologice temporar perturbate în fosele nazale. În general, aceste substanțe au acțiune de repermeabilitate a mucoasei, acțiune moderatoare asupra secreției *de* mucus şi acțiune dezinfectantă.

La formularea picăturilor pentru nas, alegerea substanței active trebuie să aibă în vedere flora patogenă mai frecvent întâlnită în infecțiile nazale: streptococul, pneumococul, stafilococul, bacilul Friedlander, Hemophilus influenzae, Micrococcus catarrhalis (8).

În tratamentul infecțiilor nazale se utilizează următoarele substanțe medicamentoase.

Compuşii de argint

Se prescriu sub formă de picături nazale datorită acțiunii dezinfectante. Se prescriu singuri sau asociați cu antibiotice, sulfamide, uleiuri volatile, vasoconstrictoare, anestezice.

• *Proteinatul de argint* se prescrie în concentrație de 0,5-2 %. B. P. C. (4) prevede o formulă cu proteinat de argint 2 % în soluție apoasă de nitrofenilmercur în concentrație de 0,002 %.

• *Argirolul* se foloseşte în concentrație de 1-5 %. Este

preferat celorlalţi compuşi de argint, sub aspectul iritabilităţii mucoasei.

Formularul Naţional Indian prevede o formulă cu vitelinat de argint 1 % alături de clorhidrat de efedrină 1 % în soluţie izotonică de clorură de sodiu.

Formularul Naţional Belgian (9) oficializează „Guttae nasales argenti vittelinatis cum ephedrino" cu conţinut de argirol 3 % alături de efedrină 1 % în apă distilată.

• *Colargolul* în soluţii apoase de concentraţie 1-2 % este bine tolerat de mucoasa nazală. Se prescrie mai rar ca atare, mai frecvent se asociază cu efedrina, clorhidratul de procaină ş. a.

Iodura de argint se foloseşte în concentraţie de 5-10 % şi se prepară la nevoie.

Compuşii de mercur

• *Boratul de fenilmercur* este un bactericid puternic, practic netoxic pentru mucoasa nazală, în concentraţie de 0,01 %. Se foloseşte singur sau asociat cu acetatul de hidrocortizon sau cu unele vasoconstrictoare. Ph. Hung. (3) prevede ca solvent pentru erine soluţia 0,01 % borat de fenilmercur.

• *Tiomersalul* se foloseşte sub formă de spray nazal apos în concentraţie de 1/10.000. Soluţia are o puternică acţiune bactericidă la suprafaţa mucoasei nazale şi în profunzimea ei, fiind lipsită de toxicitate.

Uleiurile şi substanţele solide volatile

Pe lângă acţiunea antiseptică comună, uleiurile volatile sunt şi: analgezice, antipruriginoase şi decongestive. De asemenea, au şi o acţiune iritantă moderată când produc o uşoară exudaţie seroasă locală, care grăbeşte refacerea epiteliului.

Uleiul de eucalipt se prescrie în concentraţie de 0,2-0,5 %. Se mai utilizează şi uleiul de Niaouli (gomenolul), uleiul de pin şi uleiul de tim.

Dintre substanţele solide volatile se folosesc: camforul, mentolul, timolul, cloretona, care formează amestecuri eutectice fluide cu acţiune congestivă şi moderat analgezică.

Datorită insolubilității în apă, uleiurile şi substanțele solide volatile se administrează în soluții uleioase. Astfel B. P. C. (3) prevede picături nazale uleioase cu mentol şi timol intitulate „Naristillae mentholi et Thymoli" şi o soluție uleioasă destinată a fi aplicată sub forma de spray nazal „Nebulogenum mentholi et thimoli".

Industria noastră de medicamente (10) realizează produsul „Mentorin" cu conținut de camfor, eucalipt, mentol, dizolvate în uleiul de floarea-soarelui conservat cu cloretonă.

Sărurile cuaternare de amoniu

Sunt actualmente cele mai des utilizate ca agenți antiseptici. În concentrații cuprinse între 1/3000 - 1/30.000, au o activitate bactericidă pronunțată. Sărurile cuaternare de amoniu sunt mai active în soluții neutre sau slab alcaline şi mai puțin în cele acide. Toxicitatea lor este, redusă, respectă funcția ciliară şi sunt dotate cu proprietăți tenside care facilitează eliminarea secrețiilor şi favorizează penetrația substanțelor active.

• *Clorura de benzalconiu* se foloseşte în concentrație de 0,01 %. Unele farmacopei prevăd soluții de benzalconiu în concentrație de 1-10 % care se diluează la nevoie. U. S. P. (11) indică soluția 1 % cu mențiunea ca pentru uz topic să se facă o diluție până la concentrația de 0,1 %, iar Ph. Hung. (3) prevede o soluție 10 % care se va dilua la nevoie. Clorura de benzalconiu se asociază cu vasoconstrictoare, antihistaminice, uleiuri esențiale, antibiotice, corticosteroizi, anestezice. Datorită proprietăților detergente ale acestei sări cuaternare, preparatele facilitează fluidificarea formațiunilor mucopurulente. Este inofensivă față de mucoasa nazală, exercită o acțiune bactericidă şi bacteriostatică ridicată, fapt pentru care se foloseşte sub formă de picături în: rinite purulente (acute şi subacute), congestii, obstrucții nazale, corize ş-a.

• *Clorura şi bromura de cetilpiridiniu* se folosesc în concentrație de 1/5.000-1/50.000.

• *Clorura de decualiniu* are proprietăți antibacteriene şi antifungice şi se foloseşte în concentrație de 0,1-0,15 % în soluții apoase, sub formă de pulverizații.

Nitrofuralul

Se prescrie în preparatele endonazale în concentraţie de 0,02 % asociat cu substanţe vasoconstrictoare, antibiotice, corticosteroizi, săruri cuaternare de amoniu.

Clorhexidinele

Sunt antiseptice active faţă de bacterii gram-pozitive şi gramnegative, în special faţă de unele specii de pseudomonas şi proteus. Sunt inactive faţă de virusuri. Se prescriu sub formă de gluconat de clorhexidină 0,05 % sau diacetat de clorhexidină 0,4 % pentru acţiunea antispasmodică şi antiedematoasă; asigurând restabilirea permeabilităţii mucoasei nazale şi drenajul sinusal.

Antibioticele

Picăturile nazale cu antibiotice se prelucrează sub formă de soluţii apoase sau uleioase. Antibioticele trebuie folosite cu prudenţă, deoarece prezintă unele inconveniente:

- formează suşe microbiene rezistente; există antibiorezistente încrucişate îndeosebi între neomicină-streptomicină şi bacitracină-penicilină;
- dau frecvent accidente de sensibilizare;
- au acţiune nocivă asupra funcţiei ciliare;
- unele au numai acţiune bacteriostatică.

- *Streptomicina* este indicată în rinite distrofice, ozenoase. Simonton (12) a obţinut rezultate bune cu un spray nazal din sulfat de streptomicină 0,5 % în soluţie izotonică de clorură de sodiu.
- Dintre *tetracicline* se utilizează clorhidratul de tetraciclină şi clorhidratul de oxitetraciclină sub formă de soluţii apoase sau uleioase. Concentraţiile la aceste antibiotice variază între 0,3-0,5 %.
- *Cloramfenicolul* este cel mai larg folosit în terapia nazală din ţara noastră pentru efectele bactericide şi buna toleranţă locală. Se prescrie în concentraţie de 0,25 - 0,5 % sub formă de soluţii apoase sau uleioase, singur sau asociat cu: vasoconstrictoare, antiinflamatoare, anestezice. Preparatele nu produc sensibilizare şi

pot fi administrate copiilor şi sugarilor la care estezicele şi vasoconstrictoarele sunt contraindicate. Acest antibiotic se poate asocia cu: sulfamide, nitratul de nafozolină, clorhidratul de amileină ş. a., cu rezultate bune în corize, rinite purulente, rinofaringite, obstrucţii nazale.

• *Neomicina* este un antibiotic bine tolerat de mucoasa nazală şi nu produce alergie. În soluţie apoasă se folosesc concentraţii de 0,5 - 1 % singur sau asociat cu: antihistaminice, anestezice şi alte antibiotice.

Sulfatul de neomicină în concentraţie de 0,5 % intră în compoziţia produsului industrial sub denumirea de Pienaz (13).

Din *clasa polimixinelor* se foloseşte în special sulfat de polimixină B în concentraţie de 750.000 U. I. % în soluţie izotonică, tamponată.

• *Bacitracina* este un antibiotic foarte activ asupra: cocilor gram - pozitivi, gram-negativi, bacililor gram-pozitivi aerobi şi anaerobi, responsabili de unele infecţii rino-faringiene. Nu produce rezistenţă şi prezintă o toleranţă locală bună.

• *Tirotricina* este un amestec de 20-25 % gramicidină şi 60 % tirotricină. Soluţiile apoase sunt stabile câteva săptămâni la temperatura camerei. Se folosesc în concentraţie de 0,025 g % în soluţii apoase cu polisorbat 20 în concentraţie de 1 %.

• *Gramicidina* este un antibiotic extrem de activ faţă de pneumococi şi de streptococul hemolitic. Se administrează sub formă de instilaţii sau pulverizaţii în concentraţie de 0,005 g % asociată cu clorură de cetilpiridiniu 0,025 g % în soluţie izotonică.

• *Fusqfunginul* este un antimicrobian produs de Fusarium lateritium, activ faţă de microorganisme gram-pozitive, gram-negative şi faţă de Candida albicans. Are şi acţiune antiinflamatoare. Se foloseşte în concentraţie de 0,25 % în miristat de izopropil sub formă de pulverizaţii nazale în rinite şi sinuzite.

Sulfamidele

Au o utilizare mai restrânsă, deoarece au tendinţa de a da reacţii alergice.

• *Sulfanilamida* se foloseşte în concentraţie de 1,5 g % singură sau asociată cu maleat de feniramină. Asociată cu efedrina intră în compoziţia produsului indigen „Fedrocain".

• *Sulfacetamida sodică* este preferată datorită solubilității în apă și datorită pH-ului aproximativ neutru. Se folosește în concentrație de 2,5 g %.

înglobat.

În cazul mucoasei sănătoase se întâmplă un „turnover" al filmului mucos în 10-60 minute.

Rolul fiziologic al mucusului nu poate fi înțeles decât în legătură cu cel al aparatului ciliar.

Învelișul mucos este format din două straturi: unul superior, vâscos, deasupra unui strat subțire de lichid ***Substanțe vasoconstrictoare***

Efectul vasoconstrictor se obține prin folosirea de substanțe simpatomimotice care au un efect decongestiv asupra capilarelor, arteriolelor și sinusurilor venoase în caz de inflamații ale mucoasei nazale, producând o ameliorare imediată.

Tratamentul cu vasoconstrictoare este dificil. Astfel, o medicație prelungită poate fi urmată de o vasodilatație secundară, de un edem al mucoasei fie prin sensibilizare alergică (rinită, vasomotore), fie prin paralizia ischemică a rețelei capilare. De asemenea, se pot produce și alte efecte secundare mai grave: nervozitate generală mărită, insomnii, transpirație, tremur ș. a.

Efedrina nu are o acțiune vasoconstrictoare directă. Ea exercită un efect inhibitor asupra aminooxidazei care oxidează adrenalina și deci permite adrenalinei preexistente în țesut să fie activată un timp mai îndelungat.

Efedrina bază se prescrie sub formă de soluție uleioasă și clorhidratul de efedrină se prelucrează în soluție apoasă.

Ph. Nord. (14) prevede picături nazale cu clorhidrat de efedrină 1 %.

Efedrina bază în concentrație de 0,5 % intră în compoziția produsului industrializat de noi „Uvofed" (13) alături de camfor, uleiuri eterice de: eucalipt, mentă, foenicul.

• *Dezoxiefedrina* se utilizează la prepararea picăturilor nazale sub formă de clorhidrat în concentrație de 0,25 % singură sau în asociere cu antibioticele.

• *Hidroxiamfetamina* se folosește sub formă de instilații și

pulverizaţii în concentraţie de 0,5 - 1 % cu efect decongestionat. Aceste soluţii sunt mai puţin iritante decât cele cu efedrină, au efect mai rapid şi mai prelungit.

• *Clorhidratul de norefedrină* este un simpatomimetic cu acţiune asemănătoare efedrinei. Se foloseşte în concentraţie de 1-3 g %.

• *Adrenalina* se prelucrează în soluţii apoase sau uleioase în concentraţie de 1/10.000 sau 1/50.000. Vasoconstricţia durează 0,5 - 2 h. În concentraţie de 1/100.000 se foloseşte în chirurgia endonazală. Adesea adrenalina este responsabilă de fenomenul de „ricoşeu", adică folosirea prelungită poate avea ca rezultat o vasodilataţie secundară mai marcată şi mai lungă decât faza iniţială de vasoconstricţie. Acest fenomen se întâlneşte la subiecţii cu sistem neurovascular instabil. Ph. Nord. (14) prevede soluţia cu tartrat de adrenalină pentru administrare endonazală.

• *Fenilefrina* se utilizează în concentraţie de 0,25 - 0,5 g %, având efect decongestiv asupra mucoasei nazale, efect bazat pe acţiunea antialergică şi de vasoconstricţie rapidă. Formularul Farmaceutic din Noua Zeelandă prevede picături nazale cu fenilefrină în concentraţie de 0,25 g %.

• *Nafazolina* se utilizează la prepararea picăturilor nazale sub formă de clorhidrat şi azotat. F. R. X (6) oficinalizează picături nazale cu clorhidrat de nafazolină sub denumirea „Rhinoguttae naphasolini hydrocloridi" 0,1 g % în soluţie izotonică, tampon, sterilă.

Ph. Helv. (2) prevede „Naristillae naphasolini nitrici 0,05 %", de asemenea în soluţie izotomizată cu clorură de sodiu şi tamponată cu tampon fosfat, ca şi farmacopeea noastră.

Spre deosebire de adrenalină, nafazolina nu produce vasodilataţie secundară, dar după o folosire prelungită poate da congestie însoţită de rinoree.

Corticosteroizii

Se prelucrează sub formă de soluţii sau suspensii în doze mici când sunt bine toleraţi şi nu dau reacţii secundare.

Fo No (15) prevede o formulă de picături nazale cu hidrocortizon intitulată „Hydrocortisone nasal drops" cu 0,003 g %

hidrocortizon.

Industria noastră de medicamente realizează produsul „Bixtonim" care conţine hidrocortizon alcool 0,02 %.

Hemisuccinatul de hidrocortizon, solubil în apă, se prescrie în concentraţie de 0,025 - 0,6 g %. Un alt derivat de hidrocortizon solubil în uleiuri vegetale este ciclopentilpropionatul de hidrocortizon, care se poate asocia cu cloramfenicolul şi vitamina A.

• *Prednisolonul* se utilizează ca atare sau sub formă de complex fosfat de prednisolon alături de vasoconstrictoare. Se folosesc concentraţii de 0,05 -0,15g%.

• *Triamcinolonul* este un antiinflamator mai pronunţat decât hidrocortizonul şi în consecinţă se foloseşte în concentraţie de 0,02 g %. Asocierea triamcinolonului cu vasoconstrictoare se prescrie în special în cazul rinitelor alergice.

• *Betametazonul* se utilizează sub forma de fosfat de betametazon şi sodiu în soluţie apoasă 0,1 g %, care se administrează sub formă de instilaţii sau pulverizaţii în rinite vasomotorii şi corize.

Antihistaminicele

• *Feniramina* împiedică ajungerea histaminei până la sediul receptorului său din celulă şi prin aceasta realizează blocajul celulei efectuare faţă de histamină. Se prescrie în preparatele nazale în concentraţie de 0,1- 0,5 g % alături de antibiotice şi antiinflamatoare.

• *Avil* este amestecul de p-aminosalicilatul de feniramină şi maleatul de feniramină cu proprietăţi antihistaminice marcante.

• *Clorhidratul de tonzilamină,* solubil în apă, se foloseşte în concentraţie de 0,5 - 1 g % asociat cu antibiotice.

Anestezice

Utilizarea anestezicelor în formulările endonazale trebuie făcută cu discernământ atât sub aspectul farmacotehnic, cât şi sub aspectul toleranţei biologice locale. În general, anestezicele utilizate în această medicaţie sunt instabile în soluţii apoase, hidrolizează cu formare de produşi inactivi.

Aplicarea prelungită a anestezicelor pe mucoasa nazală duce la apariţia edemelor, sensibilizare alergică şi în consecinţă se

facilitează infecțiile microbiene.

Mai frecvent sunt prescrise următoarele anestezice locale: amilocaina, procaina, anestezina şi lidocaina în concentrații de 0,2 - 1 g %. Se asociază adesea cu antibiotice, sulfamide, uleiuri şi substanțe volatile, corticoizi şi se prelucrează în soluții apoase, uleioase, emulsii sau suspensii.

Vitamine

Pentru acțiunea locală vitaminică, se utilizează atât vitamine hidrosolubile, dar mai ales liposolubile A şi D_2 care favorizează regenerarea epiteliului nazal, măresc fagocitoza şi redau vitalitate mucoasei nazale. În preparatele endonazale aceste substanțe se folosesc mai ales sub formă de soluții uleioase: vitamina A în concentrație de 900.000 UI %, iar vitamina D_2 de 22000 UI %.

Este contraindicată folosirea vitaminei C care, datorită mediului acid, influențează negativ activitatea fiziologică normală a mucoasei nazale.

13.1.1.2. Vehicule utilizate la prepararea picăturilor pentru nas

O problemă importantă care se pune la formularea şi prepararea soluțiilor nazale este alegerea vehiculului.

Vehiculul utilizat la prepararea picăturilor pentru nas trebuie să îndeplinească o serie de condiții de calitate: să aibă o bună acțiune dizolvantă, să fie neutru, stabil din punct de vedere chimic încât să nu reacționeze cu substanțele active sau cu materialul recipientelor de condiționare, să nu fie toxic, să fie miscibil cu mucoasa nazală, să aibă o oarecare vâscozitate şi o structură care să permită o acțiune terapeutică prelungită.

După F. R. X, vehiculele utilizate la prepararea soluțiilor nazale sunt soluțiile apoase izotonice sau uleiul vegetal neutralizat. Farmacopeea Română JX mai prevede „pentru cazuri speciale şi alți dizolvanți sau amestecuri de dizolvanți cu avizul Ministerului Sănătății". Ambele farmacopei române fac mențiunea că „uleiul de parafină nu se poate folosi la prepararea picăturilor pentru nas".

Propilenglicolul pur este toxic, la fel etilenglicolul, dar în

diluţie de cel mult 10% ambii glicoli sunt bine toleraţi. Mai bine toleraţi sunt politilenglicolii şi polisorbatul 81.

Vehiculul frecvent utilizat la prepararea picăturilor pentru nas este apa distilată datorită proprietăţii de solvent excepţional. În ultima vreme s-au semnalat inconveniente majore la folosirea apei distilate. Acestea constau în inhibarea mişcării ciliare după un contact de 30 minute. Din acest motiv nu se utilizează ca atare, ci sub formă de soluţie apoasă izotonizată cu clorură de sodiu sau cu glucoză.

Datorită vâscozităţii reduse, soluţiile apoase trec rapid spre faringe şi nu asigură un contact suficient cu mucoasa pentru exercitarea acţiunii medicamentoase şi poate transmite infecţia de la nivelul foselor nazale la nivelul sinusurilor şi faringelui. Aceste inconveniente pot fi corectate prin adăugare de substanţe auxiliare cu rol în creşterea vâscozităţii. F. R. X prevede la monografia „Rhinoguttae": „se pot folosi şi agenţi pentru creşterea vâscozităţii". Creşterea vâscozităţii soluţiilor apoase permite o aderenţă mai bună de mucoasă, un timp mai îndelungat când se asigură un efect local mai eficient. Trebuie avută în vedere vâscozitatea fiziologică a mucusului nazal, pentru a nu frâna mişcarea ciliară. Mărirea vâscozităţii se realizează cu compuşi macromoleculari de tipul: gelatină, alginat de sodiu, polivinilpirolidonă, metilceluloză şi alţi derivaţi de celuloză, polimeri vinilici (Rhodoviol şi Polyviol) sau polimeri acrilici (carbopol). Dintre compuşii menţionaţi, metilceluloza are o utilizare largă cu rezultate deosebit de favorabile; motiv pentru care F. R. IX prevedea „picăturile pentru nas care conţin substanţe a căror soluţie are pH-ul sub 5,5 vor fi preparate cu mucilag de metilceluloză 0,5 %".

U. S. P. (11) oficializează, de asemenea, utilizarea metilcelulozei ca agent de vâscozitate la prepararea soluţiilor nazale. Soluţiile de metilceluloză în concentraţie de 1 -2 %, pe lângă calităţile de inactivitate chimică şi farmacologică, au o vâscozitate asemănătoare mucusului nazal, permiţând durata de bătaie a cililor vibratili timp de cel puţin o oră, în mod nestingherit.

Carboximetilceluloza sodică şi hidroxipropilceluloza se utilizează sub formă de mucilag în concentraţie de 1-2 % la prepararea picăturilor pentru nas care conţin: sulfamide,

vasoconstrictoare, corticosteroizi, antihistaminice ş. a.

Polivinilpirolidona şi dextranii se utilizează în concentraţie de 5-10 % când realizează o vâscozitate apropiată de cea a mucusului nazal.

Uneori, vehiculele apoase sunt contraindicate, caz în care se apelează la uleiurile vegetale.

Riegelman (16) arată că vehiculele uleioase influenţează negativ mişcarea ciliară, pun greu în libertate substanţele active, nu se amestecă cu mucusul şi plutesc la suprafaţa lui, formând un strat izolator, nu se pot administra sub formă de pulverizaţii.

Ph. Helv. (2) prevede ca picăturile uleioase să nu fie aplicate timp îndelungat, datorită efectelor nocive, şi că uleiul vegetal nu trebuie să aibă indice de aciditate mai mare decât 0,2. Totuşi, vehiculele uleioase au o utilizare apreciabilă în formularea preparatelor endonazale pentru următoarele avantaje: nu necesită izotonizare, dizolvă substanţe greu solubile în apă, au vâscozitate apropiată de cea a mucusului nazal, facilitează pasajul transmucosal.

De aceea, F. R. X (5) prevede, la paragraful „preparare" al monografiei „picături pentru nas", utilizarea uleiului de floarea-soarelui neutralizat cu indice de aciditate cel mult 0,2.

Dintre vehiculele uleioase folosite la formularea picăturilor pentru nas menţionăm: uleiul de floarea-soarelui, uleiul de măsline şi uleiul de migdale.

Ultimele două uleiuri se folosesc cu prudenţă, deoarece manifestă un efect slab paralizant asupra mişcării ciliare.

Uleiul de parafină este contraindicat pentru următoarele motive: determină apariţia parafinoamelor, produce o sensibilizare la pneumonii şi tuberculoză, nu prezintă miscibilitate cu mucusul nazal, nu are proprietăţi emulsionante şi favorizează menţinerea infecţiilor în sinusuri.

13.1.1.3. pH-ul picăturilor pentru nas

Secreţia nazală a omului sănătos are reacţie neutră, uşor spre acid de 6,4 - 6,8 la adult şi 6,0 - 6,7 la copii. Reacţia variază în cursul a 24 ore, alcalinizându-se în timpul zilei şi acidulându-se uşor după un repaus prelungit în cursul nopţii. Dar pH-ul variază şi cu starea

fiziopatologică a omului. Astfel, în stări de emoţie ca efect al hiperventilaţiei, pH-ul creşte. De asemenea, s-a constatat o creştere a pH-ului în rinitele alergice şi chiar în sinuzite. Secreţiile supurante produc scăderea pH-ului şi paralizia cililor vibratili.

După F. R. X (6), domeniul de pH favorabil activităţii ciliare optime este 6,0 - 7,5 iar „la preparare se pot folosi şi substanţe auxiliare pentru ajustarea pH-ului".

Mucoasa nazală este lipsită de răspunsul dureros la variaţii ale pH-ului, chiar când acestea depăşesc limitele fiziologice şi inhibă mişcarea ciliară. Deşi răspunsul dureros nu are valoare informativă asupra toleranţei biologice şi deci a compatibilităţii terapeutice, se recomandă totuşi respectarea strictă a domeniului de pH fiziologic pentru asigurarea integrităţii bătăilor ciliare.

Niklaus (7) a stabilit că mucoasa nazală umană, mai ales cea patologică, se acomodează de preferinţă mediului alcalin, optimul situându-se în jur de 8,3. Aceste observaţii au dus la studii care au demonstrat că zona de pH compatibilă cu mişcarea ciliară poate fi lărgită în prezenţa sistemelor tampon, deoarece capacitatea de tamponare a mucoasei este destul de mică.

Studiile efectuate cu diferite sisteme tampon, în domeniul de pH neutru sau slab alcalin, au dus la următoarele concluzii:

- sistemul tampon acid boric-borax afectează mişcarea ciliară, provocând la pH 7,5 şi mai mare o oarecare inhibare. Se pare că această comportare se datorează atomului de bor;

- sistemul tampon acid citric - citrat de sodiu prezintă inconvenientul unei reduse capacităţi de tamponare a domeniului alcalin. Acest sistem tampon nu este recomandabil la picăturile de nas cu substanţe active stabile la pH alcalin;

- tamponul fosfat este mai bine tolerat de mucoasa nazală umană decât sistemele tampon menţionate anterior. Dar şi în acest caz capacitatea de tamponare este slabă la pH peste 8. Acest sistem tampon este utilizat şi de Farmacopeea Română (6) la prepararea picăturilor pentru nas cu clorhidrat de nafazolină;

- sistemul tampon „Tris" (care conţine amino - 2 - hidroximetil - 2 -propandiol - 1,3) prezintă o remarcabilă toleranţă biologică locală. Acest tampon oferă avantajul unei capacităţi de tamponare ridicată.

Pentru realizarea unui pH uşor alcalin, favorabil mişcării ciliare şi secreţiei de mucus, s-a cercetat acţiunea ureei. Rezultatele experimentale obţinute au fost foarte bune, având în vedere şi calităţile mucolitice (de fluidificare a secreţiilor), acţiunea proteolitică şi uşor antiseptică a ureei.

13.1.1.4. Izotonia picăturilor pentru nas

Apa distilată exercită efect toxic ireversibil asupra cililor vibratili după un contact de 30 minute (18).

Soluţiile foarte diluate şi cele foarte concentrate de substanţe medicamentoase, administrate endonazal, perturbă activitatea ciliară normală. Fenomenele negative semnalate nu se observă în cazul folosirii soluţiilor izotonice.

Studiile experimentale au arătat că mucoasa nazală poate tolera o variaţie relativ largă de concentraţie în domeniul hipertonic, iar soluţiile hipotone influenţează negativ activitatea ciliară şi peste o anumită limită o paralizează (19). Astfel, la administrarea soluţiei de glucoză sub concentraţia de 4 %, mişcarea ciliară este jenată, iar la concentraţia de 2 % devine nulă.

Cercetările efectuate cu diferite concentraţii de clorură de sodiu variind între 0,4 şi 10 % au stabilit concentraţia optimă pentru mişcarea ciliară ca fiind cuprinsă între 6-9 ‰

Ph. Hung (3) arată că izotonia soluţiilor pentru nas este necesară mai ales în cazul preparatelor care se administrează sub formă de spălături. Folosirea soluţiilor apoase izotonice de clorură de sodiu 0,9 % sau glucoză 5 % sunt ideale, nu modifică mişcarea ciliară, ca atare şi nici prin adausul substanţelor active când soluţia devine uşor hipertonă.

Folosirea vehiculelor izotonice la prepararea soluţiilor pentru nas este prevăzută de F. R. X şi de alte farmacopei moderne (2-3) ş. a.

13.1.1.5. Conservarea şi condiţionarea picăturilor pentru nas

Problema sterilităţii preparatelor pentru nas este controversată. Unii autori susţin că picăturile pentru nas sunt soluţii neobligator sterile la care s-a stabilit că poluarea microbiologică să

nu depăşească 100 germeni/gram. Farmacopeea Română indică: „În farmacie se prepară la nevoie", dar şi „la picăturile pentru nas se pot asocia conservanţi admişi pentru colire". Alte farmacopei - Ph. Hung (3), Ph. Helv. (2) ş. a. - indică protecţia de contaminare microbiană printr-un mijloc adecvat.

Substanţele antiseptice cu rol de conservant al soluţiilor endonazale trebuie să se dizolve total în vehicul, să nu influenţeze mişcarea ciliară, să fie compatibile fizico-chimic cu substanţele active şi să menţină sterilitatea preparatelor pe tot timpul administrării.

Se recomandă pentru autosterilizare aceiaşi agenţi antimicrobieni ca şi la soluţiile oftalmice, dar în concentraţii mai mari:

– *Compuşii de mercur* au activitate conservantă mai bună la pH alcalin decât la pH acid; la pH 8-9 blochează grupările sulfhidrice ale enzimelor microbiene.

• Azotatul de fenilmercur se foloseşte ca agent de conservare în concentraţii cuprinse între 0,001 şi 0,004 % la soluţiile care conţin: adrenalină, efedrină, nafazolină, corticoizi.

• Boratul de fenilmercur se foloseşte în concentraţie de 1/50.000.

• Mertiolatul de sodiu se foloseşte în concentraţie de 1/5.000-1/50.000.

– *Bazele cuaternare de amoniu* sunt eficace atât la pH alcalin, cât şi la pH acid, dar la scăderea temperaturii îşi pierd activitatea.

• Bromura de cetrimoniu este activă la pH 7,5-7,8 şi se foloseşte în concentraţie de 0,001-0,005 %.

• Bromura de cetilpiridiniu în concentraţie de 0,002 % este bine tolerată de mucoasa nazală.

Clorura de cetilpiridiniu se utilizează în concentraţie de 0,002 - 0,01 %.

– Esterii acidului p-hidroxibenzoic

Nipaginul are o utilizare restrânsă datorită interacţiunii nedorite cu agenţii de vâscozitate macromoleculari care îi scad activitatea.

Nipaesterii sunt recomandaţi sub formă asociată:

metilparaben 0.2‰ cu propilparaben 0,15‰.

– *Clorocrezolul.* Este utilizat la conservarea soluțiilor endonazale cu antibiotice, în concentrație de 0,05 - 0,1 %.

– *Cloretona* este antiseptic şi un bun conservant cu largi aplicații endonazale. Este folosită şi la formularea soluțiilor uleioase.

Dorința de posologie strictă şi sterilitatea absolută la fiecare instilație o reprezintă utilizarea dozelor unitare. Aceasta se realizează în industrie prin injectarea fiecărei doze într-o capsulă de material plastic sub forma adecvată aplicării endonazale.

Condiționarea picăturilor pentru nas este prevăzută de F. R. X „în recipiente bine închise prevăzute cu sisteme de picurare". Capacitatea acestora variază între 15-20 ml. Prezentăm în fig.13.1. diferite tipuri de flacoane picurătoare.

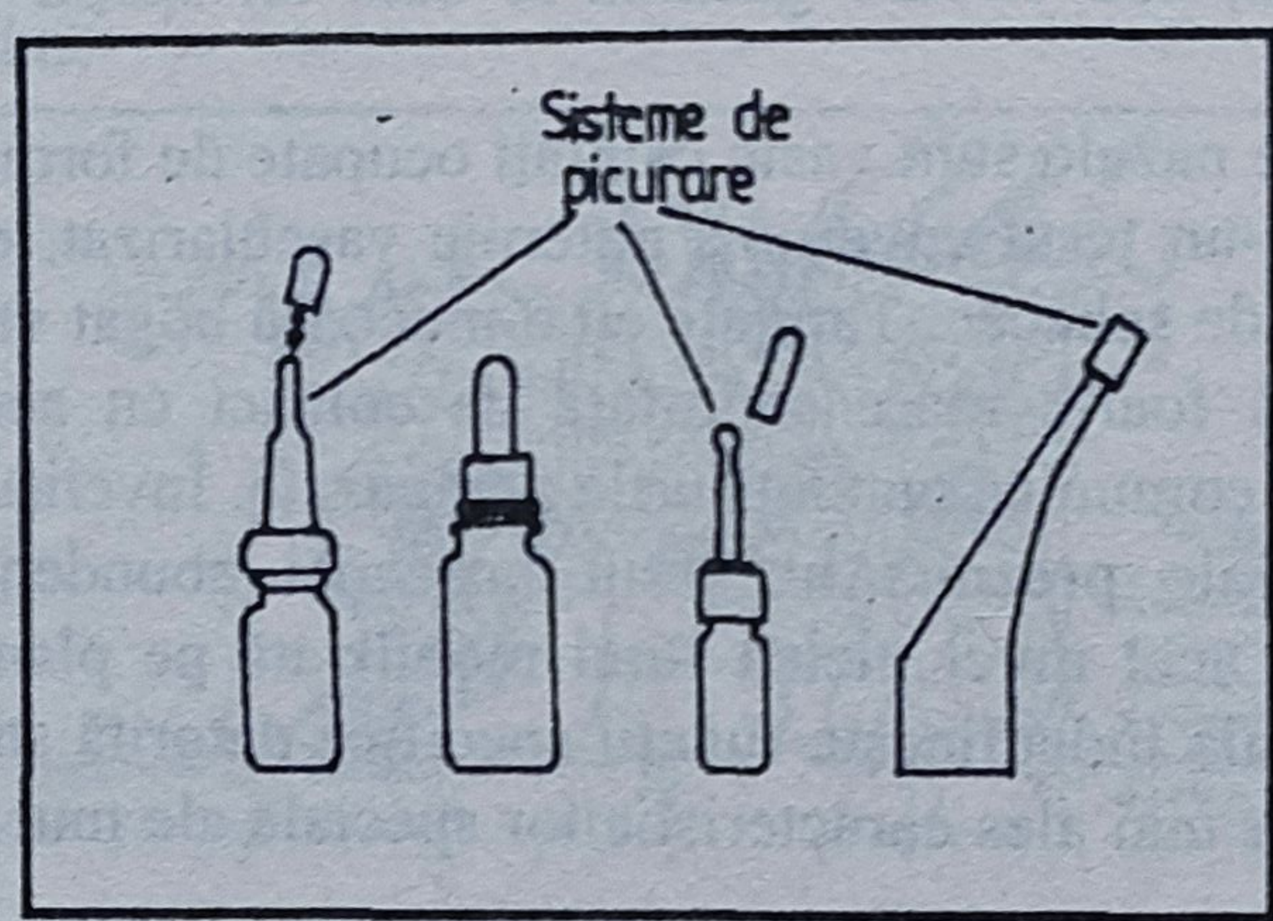


Fig.13.1 Flacoane picurătoare

În practica modernă se tinde să se înlocuiască flaconul de sticlă prevăzut cu picurător deoarece prezintă următoarele inconveniente: picurătorul aduce cu fiecare utilizare agenți microbieni pe mucoasă şi prin curgerea picăturilor în fosele nazale se inundă în mod inutil mucoasa nazală când se realizează o perturbare a mişcării ciliare. De aceea, se recomandă utilizarea de nebulizatoare care realizează o dispersare rapidă şi eficace a soluției medicamentoase sub formă de particule foarte fine cu diametrul de 5 microni.

13.1.2. Evaluarea biofarmaceutică a picăturilor pentru nas

13.1.2.1. Selecțiuni anatomo-fiziologice care privesc conceptul biofarmaceutic al picăturilor pentru nas

13.1.2.1. a. Date generale privind anatomia cavității nazale

Cavitatea nazală reprezintă prima parte a căilor respiratorii superioare care, în afara funcției olfactive, joacă un rol important în condiționarea aerului înainte de a pătrunde în trahee şi asigură apărarea organismului față de elementele nocive din atmosferă.

Cavitatea nazală este împărțită în 2 fose nazale care comunică cu faringele prin două orificii numite cuane. Pe peretele lateral al fiecărei fose sunt inserate 3 lame osoase, curbate, numite cornete nazale, sub fiecare găsindu-se câte un spațiu numit meat nazal.

Fosele nazale sunt vaste cavități ocupate de formații erectile, alcătuite dintr-un țesut cavernos, puternic vascularizat, care conține vibrise şi glande sebacee. Tapițate cu o mucoasă bogat vascularizată, ele prezintă o foarte mare suprafață de contact cu aerul inspirat. Fosele nazale comunică cu sinusurile paranazale. Învelişul cutanat al piramidei nazale prezintă un țesut lax, mai abundent în partea superioară, la acel nivel pielea fiind mobilizată pe planul profund. Cavitatea nazală îndeplineşte funcții specifice datorită structurii sale anatomice, dar mai ales caracteristicilor speciale ale mucoasei care o căptuşeşte.

Mucoasa nazală are o suprafață totală de 140-170 cm^2 şi constituie locul de aplicare a picăturilor pentru nas.

Pentru asigurarea unei activități terapeutice dorite, trebuie să se țină seama de funcțiile anatomo-fiziologice ale acesteia. Mucoasa nazală prezintă activitate reflexogenă care este particular elevată la nou-născuți şi la copii mici (20). Mucoasa nazală cuprinde trei porțiuni distincte:

– Porțiunea vestibulară cuprinde partea inferioară a mucoasei nazale pe o zonă de 5-6 cm, având caracteristicile histologice ale pielii, urmează o zonă de tranziție către mucoasă.

– Mucoasa de tip respirator acoperă cea mai mare parte a foselor nazale cu excepția zonei olfactive, căptuşită cu mucoasa

olfactivă. Această mucoasă este constituită dintr-un epiteliu ciliat şi dintr-un corion de natură conjunctivă, bogat vascularizate şi inervate. Substratul vascular, extrem de bogat, a cărui vasomotricitate este sub dependenţa unui sistem nervos reglator extrem de sensibil, prezenţa epiteliului ciliar şi a glandelor, explică funcţiile foselor nazale.

Epiteliul mucoasei nazale cuprinde două tipuri de celule: celule ciliate şi celule caliciforme. Celulele ciliate reprezintă 70-80 % din celulele superficiale. Cilii sunt caracteristici întregului epiteliu al aparatului respirator superior, acoperind mucoasa în întregime, în afara zonei olfactive şi zonei preturbionare, fac parte din celulele cilindrice superioare ale epiteliului. Natura lor variază cu suprafaţa exterioară liberă a celulei. Fiecare cil este animat de mişcări a căror frecvenţă este de 8-12/sec. în fiecare celulă li se inserează la nivelul unor corpusculi sferici, de unde pleacă nişte prelungiri până la nucleul celular.

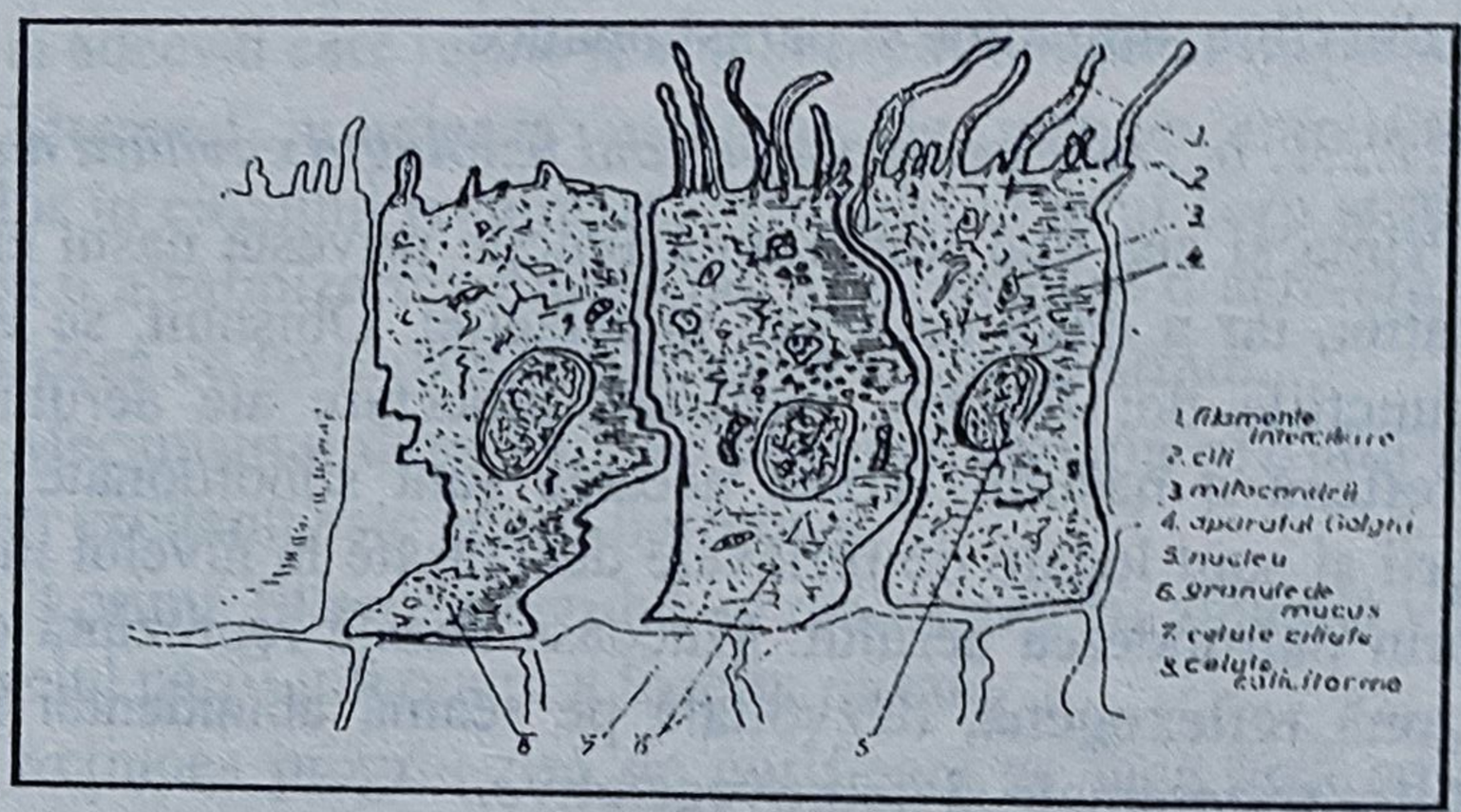


Fig.13.2. Epiteliul ciliar

Fiecare cil este format dintr-o teacă, înglobând 11 fibrile din care 9 sunt la periferie şi 2 în centru. Ei sunt scăldaţi de mucusul care îi înglobează şi condiţionează libertatea şi eficacitatea mişcării lor. Epiteliul ciliar are o putere remarcabilă de regenerare.

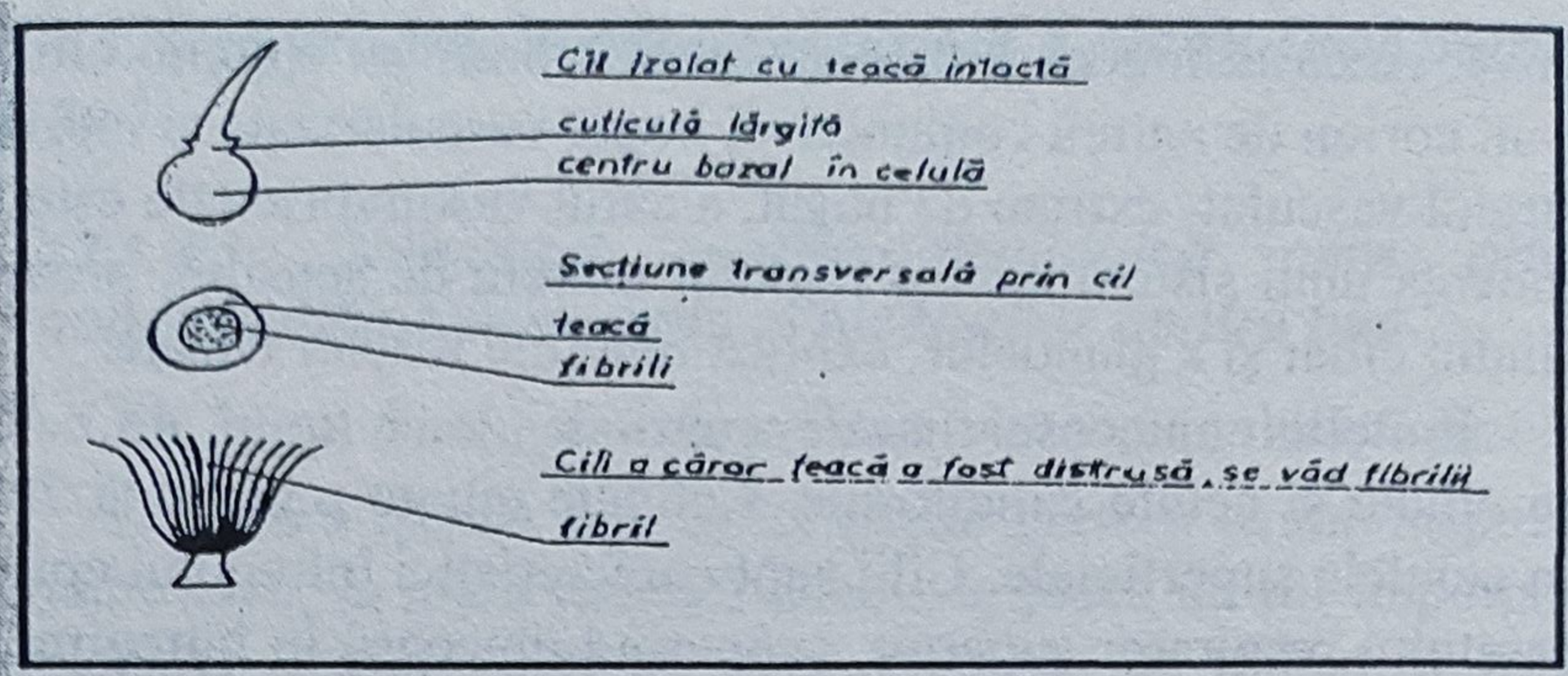


Fig.13.3. Cili nazali

Mucoasa olfactivă este situată în partea superioară a fosei nazale şi se întinde pe o suprafaţă de 250 mm^2.

Mucoasa nazală constituie şi o bogată reţea senzitivă constituită din ramuri ale nervului trigemen şi una vegetativă alcătuită din fibre simpatice şi parasimpatice.

13.1.2.1. b. Date generale privind fiziologia cavităţii nazale

Prima şi cea mai importantă funcţie priveşte nasul ca organ al respiraţiei, iar a doua ca organ al olfacţiei. Obişnuit, se vorbeşte despre funcţiile de: filtrare, încălzire, umectare ale aerului şi de funcţia reflexă a nasului. Toate acestea sunt subordonate funcţiei respiratorii şi sunt legate de reflexele declanşate la nivelul mucoasei nazale prin pătrunderea aerului. Mucoasa nazală reprezintă o foarte bogată zonă reflexogenă, dezvoltată pe seama abundentei reţele a terminaţiilor trigeminale şi neurovegetative.

Mucoasa nazală nu trebuie privită ca un simplu înveliş, ci ea reprezintă un ţesut cu o capacitate funcţională complexă şi strâns legată de restul organismului prin intermediul S. N. C.

Ţinând seama de constituţia anatomică a foselor nazale, curentul aerian trebuie să străbată un traiect cu pereţii foarte neregulaţi. Consecinţa este încetinirea curentului şi crearea condiţiilor unui debit mai constant. Se realizează astfel un contact fiziologic mai strâns între coloana de aer şi mucoasă.

Mişcările adecvate ale „aripilor" nasului par a dirija coloana de aer spre partea superioară a fosei nazale. Presiunea în fosele nazale, în respiraţia normală, variază între - 6 mm Hg, în inspiraţie, şi

+ 6 mm Hg în expiraţie. La nivelul nasului, aerul inspirat suferă modificări importante care feresc arborele bronşic şi mai ales alveolele pulmonare de variaţii importante de umiditate şi temperatură. Umezirea este asigurată de glandele seromucoase şi caliciforme din pituitară.

Pentru capacitatea reflexă de adaptare la condiţiile de mediu, mucoasa asigură un strat protector necesar de secreţii pentru a satura aerul inspirat. O altă parte a secreţiilor asigură condiţiile necesare ca cilii vibratili să-şi îndeplinească rolul lor fiziologic.

Măsurătorile comparative ale temperaturilor aerului inspirat şi expirat au arătat că în partea posterioară a fosei nazale temperatura ajunge să fie aproape independentă de cea iniţială.

Mucusul nazal are următoarea compoziţie: apă 95 - 96 %, săruri anorganice 1-2 %, mucină 2,5 - 3 % şi o scleroproteină sulfurată care se depune pe extremitatea cililor şi formează un fluid coerent şi adecvat care reţine praful şi modifică aerul inspirat.

Mucusul protejează mucoasa de invazia impurităţilor şi bacteriilor în circuitul respirator. Pătrunderea unui corp străin în nas provoacă o alcalinizare a mucusului şi ca urmare o activare a cililor vibratili, ceea ce favorizează evacuarea corpului străin.

Mecanismul după care se produce variaţia pH-ului în raport cu diferiţi excitanţi este neuro-hormonal.

O primă filtrare a aerului se realizează cu ajutorul vibraţiilor de la nivelul părţii inferioare a foselor nazale.

Acţiunea propriu-zisă de purificare se face însă cu ajutorul aparatului muco-ciliar.

Particulele străine, îndeosebi bacteriile, sunt colectate la acest nivel şi împinse de mişcarea ciliară spre faringe, unde sunt înghiţite odată cu mucusul care le-a seros, care uşurează mişcarea ciliară.

Extremitatea superioară a cililor este în contact cu stratul superficial al învelişului mucos.

Mişcarea cililor comportă o neîntreruptă reînnoire a stratului de mucus, reînnoire asigurată de activitatea glandelor mucoase din pituitară. Mucusul nazal posedă şi proprietăţi bacteriostatice datorită prezenţei lizozimului.

Pereţii foselor nazale, în afară de zona olfactivă şi

preturbionară, sunt aproape complet căptuşiţi cu epiteliu ciliar vibratil. Dimensiunile aproximative ale cililor sunt de 7 μm lungime şi 1-3 μm diametru.

Fiecare celulă prezintă la capătul ei liber 10-15 cili multicelulari care sunt în continuă mişcare. Ritmul bătăii ciliare este de 300 - 500/min.

Mişcarea cililor vibratili imprimă o deplasare continuă a mucusului cu o viteză de circa 0,25 - 0,75 cm/min şi este îndreptat spre faringe.

Integritatea stratului de mucus cu păstrarea calităţilor sale, precum şi integritatea aparatului ciliar sunt esenţiale pentru a defini starea de funcţionare normală a mucoasei.

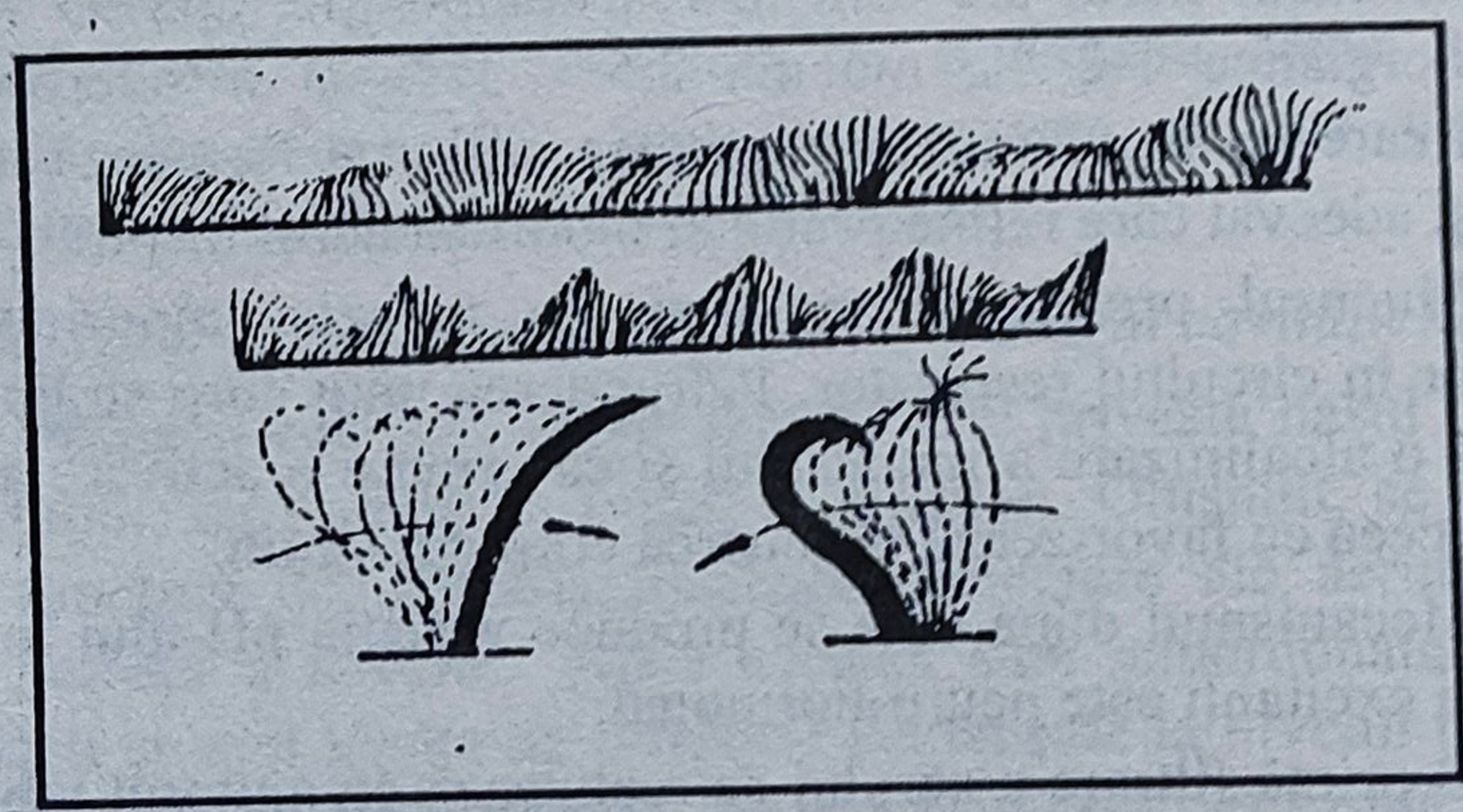


Fig.13.4 Mişcarea cililor vibratili

Influenţa factorilor fizici şi chimici asupra activităţii ciliare

Temperatura optimă de bătaie a cililor la animalele cu sânge cald este situată între 18-33°C. Sub 18° C se produce o încetinire marcată a activităţii cililor, încetinire ce devine marcată între 7-12° C şi care redevine normală în cazul reîncălzirii. Chiar după o scurtă congelare a mucoasei este posibilă o revenire a activităţii ciliare. Dacă temperatura atinge 44° C, activitatea cililor este de asemenea oprită.

Umiditatea este absolut indispensabilă pentru mişcarea ciliară, Astfel, inhalarea de vapori de apă îi favorizează activitatea.

Cercetările efectuate asupra mucoasei traheii de iepure au arătat că atunci când umiditatea relativă a atmosferei scade la 30 %

activitatea ciliară se opreşte în 3-5 minute. La o umiditate relativă de 70 % nu are loc nici o reducere a activităţii ciliare după o oră de observaţie.

Uscăciunea duce la distrugerea aparatului muco-ciliar şi ea poate fi provocată fie prin inspirarea de aer uscat, fie prin devierea curentului aerian normal, provocată de piedici diferite (deviaţii de sept, polipi etc.) - În acest caz o cantitate excesivă de aer este repartizată în mod normal pe o zonă restrânsă de mucoasă care nu are capacitatea de a satura cantitatea de aer, proiectată asupra ei.

pH-ul joacă un rol important în desfăşurarea activităţii ciliare. Acidifierea mirosului duce la o paralizie a mişcării ciliare. Semnalăm că există variaţii naturale de pH condiţionate de schimbările de natură fizică şi fiziologică a fiecărui individ. Trebuie luate în considerare variaţiile de pH produse în stările patologice.

În rinitele alergice epidermice şi sinuzite se produce o alcalinizare a pH-ului, infecţiile supurative producând din contră o acidifiere marcată. La vindecare, pH-ul revine la normal.

O secreţie mare de mucus provoacă o iritare la nivelul nasului şi într-o oarecare măsură distrugerea cililor vibratili. *Instilarea de picături nazale neadecvate* distruge, în mod egal epiteliul ciliat, producând necroze. La sfârşitul tratamentului, epiteliul se regenerează într-o săptămână, în timp ce pentru regenerarea cililor sunt necesare trei luni. Mucoasa nazală răspunde rapid la *agenţii iritanţi exogeni:* are loc o vasodilatare urmată de obstrucţie, nazală, datorată umflării mucoaselor şi a cornetelor; creşterea permeabilităţii capilare ce duce la o exudaţie abundentă; o hipersecreţie mucoasă abundentă însoţită de creşterea activităţii ciliare (din cauza creşterii căldurii locale); apariţia unui reflex strănutatoriu datorat iritării filetelor nervoase şi senzitive.

În egală măsură acţionează *şi factorii chimici* asupra activităţii ciliare. Fiecare substanţă are o acţiune particulară asupra activităţii ciliare.

În afara activităţii lor terapeutice, substanţelor medicamentoase li se cere să nu frâneze mişcarea ciliară şi să nu lezeze mucoasa nazală.

În legătură cu aceasta, există unele date experimentale în literatura de specialitate. Astfel, sărurile şi compuşii coloidali ai

argintului modifică mişcarea ciliară în funcţie de natura compusului şi concentraţia sa.

Azotatul de argint în concentraţie de 0,5 % împiedică mişcarea ciliară şi poate provoca chiar distrugerea cililor.

Compuşii coloidali ai argintului produc iniţial o încetinire a mişcării cililor, fenomen reversibil după aplicarea lor în soluţii saline calde. Cu cât conţinutul în argint al compuşilor coloidali creşte (protargol 7,5 - 8,5 %, argirol 19-23 %, colargol 70-80 %), mucoasa este mai mult afectată prin întreruperea continuităţii filmului mucos şi creşterea riscului de infecţie.

Soluţiile apoase de sulfat de zinc 2 % influenţează negativ mişcarea ciliară. În timp ce soluţia de NaCl 0,9 % nu modifică pentru perioade îndelungate mişcarea ciliară, la micşorarea concentraţiei, mişcarea ciliară este influenţată negativ, ducând chiar la oprirea completă şi ireversibilă a mişcării ciliare.

Apa distilată are un efect asemănător soluţiei diluate de NaCl. Soluţiile unor agenţi chelatanţi pentru Ca^{2+} (tartraţi, citraţi, oxalaţi), cât şi fosfaţi, sulfaţi, duc la oprirea mişcării ciliare, procesul fiind reversibil odată cu revenirea la condiţii normale.

Clorhidratul de cocaină în soluţie apoasă peste 2,5 % opreşte complet mişcarea ciliară prin anesteziere; în concentraţii mai mici nu are acest efect, dar produce o decolorare a mucoasei datorită vasoconstricţiei.

Clorhidratul de efedrină în concentraţii 0,5 - 1 % în soluţii izotonice de NaCl nu împiedică mişcarea ciliară. Uneori are chiar un efect de mărire a mobilităţii ciliare. Acelaşi efect îl are şi clorhidratul de fenilefrină. Sulfatul de atropină aplicat local duce la o micşorare a producerii de mucus.

Sulfatiazolul sodic aplicat în soluţie apoasă 5 % nu produce o modificare imediată a mişcării ciliare, dar prin pH-ul alcalin la aplicări repetate poate duce la o lezare a mucoasei nazale.

Din acest punct de vedere este avantajoasă sulfacetamida sodică, care în soluţie apoasă poate fi tamponată la valoarea de pH aproape de neutralitate, fiind mai bine tolerată de mucoasă. Pentru sulfamidele ale căror săruri sunt foarte alcaline în soluţii apoase se poate folosi forma de acid liber dizolvat în propilenglicol sau polietilenglicol în amestec cu apa când efectul iritant este minim.

Dintre antibiotice s-au testat efectele penicilinei, streptomicinei, tirotricinei asupra mucoasei nazale.

Penicilina sub formă de sare de sodiu dizolvată în soluții izotonice de NaCl nu produce o modificare a mobilității ciliare în concentrații de 500 U. I/ml. În concentrații de 5000 U. I/ml după unii autori nu are nici un efect asupra membranelor mucoasei respiratorii la iepuri, iar după alți autori produce o creştere a activității sau chiar o încetinire. Tirotricina sub formă de suspensie apoasă (1: 2000 - 1: 5000) opreşte complet mişcarea cililor.

Sulfatul de streptomicină în soluție izotonică de NaCl în concentrație de 1000 U. I/ml nu are efect negativ asupra mucoasei nazale.

Camforul, eucaliptolul, mentolul, timolul în concentrații mari (1-5 %) influențează negativ mişcarea ciliară şi produc iritarea mucoasei nazale, însă folosiți în concentrații mai mici nu au acțiune iritantă.

A fost testată şi acțiunea unor agenți tensioactivi asupra mucoasei nazale. S-a constatat că tensioactivii neionici sunt mai bine toleraţi de mucoasa nazală chiar în concentrații mai ridicate.

Laurilsulfatul de natriu în concentrație 0,05 % a produs uşoare arsuri la aplicare pe mucoasa nazală. În concentrații mai mici de 0,01 % laurilsulfatul de sodiu, dioctilsulfosuccinatul de sodiu şi alchil benzensulfonații nu au modificat mucoasa, fiind bine toleraţi.

Cercetările (21, 22) au pus în evidență acțiunea unor substanțe utilizate în terapia endonazală asupra activității ciliare, clasificându-le în 2 grupe:

a) Sunt bine tolerate:
– soluțiile sărurilor de potasiu, calciu, soluția Ringer;
– camforul;
– antihistaminicele cu excepția antazolinei;
– fenilefrina;
– efedrina;
– neomicina.

b) Activitatea ciliară este inhibată de:
– adrenalina;
– mentol;

– anestezici local;
– săruri de argint.

13.1.2.3. Biodisponibilitatea picăturilor pentru nas

O trăsătură caracteristică a mucoasei nazale o constituie rețeaua capilară extrem de bogată din epiteliu şi din jurul glandelor secretoare. Datorită acestei vascularizații bogate mucoasa nazală permite o absorbție foarte bună a substanțelor cu care vine în contact intim.

Hyde B. W. şi Tondorf J. (citați de 23) au demonstrat că absorbția la nivelul mucoasei nazale este mult mai rapidă decât cea sublinguală. De asemenea, s-a demonstrat că aceasta este mai bună la preparate lichide administrate ca picături nazale, decât la aplicări sub formă de sprayuri.

Adausul de tensioactive (laurilsulfatul de sodiu 0.01 %, polisorbat 20, 60, 80 în concentrații de 0,1 - 0,5 %, clorură de cetilpiridiniu 0,01 %), măreşte viteza de absorbție a substanțelor active pe mucoasa nazală.

Problema prezintă în primul rând un interes teoretic şi atrage atenția asupra eventualelor acțiuni nocive ale unor medicamente administrate endonazal. De aceea, medicamentul trebuie formulat astfel încât să corespundă scopului urmărit. În general, administrarea medicamentelor endonazale urmăreşte o acțiune locală. Aceasta se realizează atât prin modul de formulare, cât şi prin cantitatea administrată. Excipientul ales trebuie să fie miscibil cu mucusul pentru a putea aduce substanța activă în contact cu mucoasa.

Din această cauză, soluțiile uleioase care formează la suprafața mucoasei un strat inert neamestecându-se cu mucusul sunt înlocuite cu cele apoase. Atât medicamentele solubile în apă, cât şi cele solubile în grăsimi pot permeabiliza mucoasa. S-a constatat că puterea de absorbție prin mucoasă scade în timpul unei inflamații a mucoasei. Absorbția depinde şi de greutatea moleculară a substanței active.

Având în vedere absorbția bună la nivelul mucoasei nazale, această cale de administrare ar putea fi luată în considerare şi pentru obținerea unui efect sistemic. Astfel s-a demonstrat experimental că „cerurile" de capeptid activ extrase din pielea broaştei australiene

Hyla Cerulea, aplicate nazal, au dus la o golire ridicată a splinei. Aceasta a fost remarcată ca metodă practică pentru examenul radiologic al traiectului bilei.

13.1.3. Exemple de picături pentru nas

Rhinoguttae naphazolini hydrochloridi 0,1 % (F. R. X)

F. R. X oficinalizează o formulare de picături pentru nas cu clorhidrat de nafazolină 0,1 %, tampon fosfat constituit din fosfat monosodic şi fosfat disodic care asigură pH 6,5 - 7,5, clorură de sodiu pentru izotonizare, soluția oficinală de fenosept cu rol de conservant şi apă distilată cu rol de vehicul. Aceeaşi formulare este realizată de industria noastră de medicamente sub denumirea „Rinofug".

Preparatul se condiționează în flacoane de sticlă colorate prevăzute cu picător.

Întrebuințări. Pentru proprietățile vasoconstrictoare, decongestive, este utilizat în rinite acute şi cronice.

Industria noastră de medicamente realizează şi următoarele produse, cu nume depuse:

Bixtonim

Este soluție nazală care are în formulare clorhidratul de efedrină, clorhidrat de nafazolină, hidrocortizon, tiomersal, clorură de sodiu, dizolvate în sistemul de cosolvenți, alcool etilic - apă distilată. Are acțiune decongestivă, antiinflamatoare şi antiseptică.

Este indicat în rinite seroase acute şi subacute, rinopatii alergice, sinuzite la copii şi adulți.

Fedrocaină

Soluție care conține: sulfacetamidă sodică, clorhidrat de efedrină, clorură de sodiu, cloretonă, apă distilată.

Preparatul este antibacterian şi decongestiv cu indicații în rinite, rinofaringite, sinuzite acute şi se administrează la adulți şi copii sub formă de picături.

Mentorin

Soluția conține: camfor, menthol, eucaliptol și ulei de floarea-soarelui conservat cu cloretonă. Se întrebuințează pentru acțiunea dezinfectantă, emolientă în coriza acută și cronică, rinite, afecțiuni rino-faringiene la adulți și copii peste 7 ani, administrându-se în picături.

Picnaz

Preparatul conține sulfat de neomicină 0,5 % alături de clorhidrat de efedrină 1 %, tampon fosfat, clorură de sodiu pentru izotonizare și este conservat cu clorură de benzalkoniu. Este decongestiv al mucoasei nazale și antisecretor prin efedrină, antibacterian cu spectru larg prin neomicină.

Indicat în rinite, rinofaringite, sinuzite acute, sub formă de instilații nazale la adulți și copii.

Uvofed

Preparatul conține: Efedrină 0,5 %, camfor, uleiuri eterice de: eucalipt, mentă, foenicul, lămâie, în ulei de floarea-soarelui, conservat cu cloretonă. Este antiinflamator, decongestiv și antiseptic la nivelul mucoasei nazale.

Indicat în rinite acute și cronice, faringite, sub formă de instilații la adulți și copii.

13.2. Alte preparate nazale tip soluții fluide

Pulverizațiile medicamentoase sunt introduse în nas sub formă de ceață sau nori fini, folosind diferite dispozitive cu duză (pulverizatoare).

Substanțele active sunt dispersate într-un solvent adecvat, iar soluția medicamentoasă este antrenată și dispersată cu ajutorul unui dispozitiv format din 2 tuburi de sticlă sau metal ale căror capete efilate formează un unghi drept. Unul din tuburi se introduce în soluție, iar la capătul liber al celui de al doilea tub se suflă un flux de aer. Soluția medicamentoasă este aspirată și dispersată groscior cu diametrul particulelor de 30-50 microni, apte pentru tratamentul mucoasei nazale.

– *Aerosolii* înlocuiesc astăzi cu succes alte forme

endonazale. Ei sunt produşi cu ajutorul unor dispozitive de pulverizat în care soluţia medicamentoasă este închisă sub presiune în prezenţa unui gaz propulsor. Spre deosebire de pulverizaţiile nazale, aerosolii produc particule de dimensiuni mult mai mici care pătrund în căile respiratorii interioare.

– *Inhalaţiile* constau în picurarea soluţiei medicamentoase în apă fierbinte. Substanţa activă se volatilizează şi este aspirată în nas odată cu vaporii de apă.

U. S. P. şi Ph. Jap. prevăd monografii de generalităţi ale inhalaţiilor. De asemenea, oficinalizează inhalaţii cu epinefrină şi cu clorhidrat de izoproterenol.

Sub denumirea de „Inhalant" industria noastră prepară o soluţie alcoolică ce conţine: ulei de pin, ulei de mentă, ulei de eucalipt, ulei de lavandă şi terpineol.

Preparatul activează circulaţia şi favorizează procesul de vindecare, uşurează expectoraţia şi este slab antiseptic. Este indicat în rinofaringite, traheobronşite, sinuzite, subacute sau cronice, otita medie catarală.

Se administrează sub formă de inhalaţie după ce soluţia se diluează cu apă fierbinte.

– *Tampoanele nazale* se realizează prin îmbibarea unui tampon de vată cu soluţia medicamentoasă care este introdus în nas sau este menţinut în faţa nasului.

– *Spălăturile nazale,* numite şi duşuri nazale, sunt soluţii diluate care se aplică cu ajutorul unui recipient de sticlă sau de metal în care se menţine soluţia şi a unui tub de cauciuc prin care se scurge lent soluţia în căile nazale.

Bibliografie

1. A. Le Hir. *Abrégés Pharmacie galénique* Ed. VI. revisee et augmentee, Masson, 1992.
2. x x x PharmacopeeaHelvetica,Ed. Vl 1980, Ed. VII 1992.
3. x x x Pharmacopeea Hungarica, Ed. VI, 1970.
4. x x x British Pharmacopeea, 1993.
5. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. IX. Ed. Med. Bucureşti, 1976.
6. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X. Ed. Med. Bucureşti, 1993, 823- 826.
7. Djians A. *Prod. Probl. Pharmac.*1969, 24, 214.
8. x x x Formularul Național Belgian (citat de 7).
9. x *Agenda medicală 1995,* Ed. Med. Bucureşti.
10. x x x Pharmacopeea of the United States. Ed. XXIII, 1995.
11. Simonton K. M. *J. Am. Med. Assoc.,* 1968, 206, 1802.
12. x *x x Agenda Medicală 1993 -1994,* Ed. Med. Bucureşti, 1994, 508.
13. x x x *Pharmacopeea Nordica* (citat de 7).
14. x x x *Formulae Normalae* (citat de 12).
15. Riegelman R., *Pharmacie 1973,* 2,146.
16. Niklaus R., *Med. Hug.,* 1959, 17, 243.
17. Mirimanoff A. Paley A., *Pharm. Acta Helv.,* 1966, 51,1.
18. Manoff A., Kedvessy G., Szabon J. *Gygyszereset,* 1966, 1,243.
19. Savopol E., Ban P., *Practica farmaceutică,* Bucureşti, 1972, 4, 73 -95.
20. Gallay C., *Pharm. Acta Helv.*1960, 7, 46.
21. Buri P., *Pharm. Acta Helv.,*1966, 2,41.
22. Stănescu V., Brăileanu Cl., Mateescu Raisa *Practica farmaceutică,* Bucureşti,1974, 1,1981.
23. Djione A., Produits et Problemes pharmaceutiques, 1965, 5, 269-284.
24. Chezol T., *Problem. et Biolog.,* 1965, 13, 396 - 398.
25. Douhairie B., *Helv. Pharma,* 1969, 132, 57-62.
26. Stănescu V., *Tehnică faramaceutică,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1983, 95.
27. Kedvessy Gyorgy, *Tehnologia farmaceutică,* Ed. Med. Budapest, 1971,260.

Capitolul 14
SOLUȚII MEDICAMENTOASE CU APLICAȚIE OTICĂ

Formele farmaceutice folosite pentru aplicarea locală în ureche sunt în general lichide, dar pot fi semisolide (Unguente), solide (otoconuri), pulberi şi/sau spray-uri.

Picături pentru ureche

Otoguttae (F. R. X)

Sinonim: Auristillae

F. R. IX (1) oficinalizează pentru prima dată preparatele farmaceutice lichide destinate terapiei optice sub denumirea de „otoguttae", „picături pentru ureche", care se perpetuează şi în F. R. X (2) şi sunt definite ca „preparate farmaceutice folosite în tratamentul bolilor de urechi care se pot prezenta sub formă de soluție, emulsie sau suspensie".

F. R. X (2) le defineşte: „picăturile pentru ureche sunt preparate farmaceutice lichide, sub formă de soluții, emulsii sau suspensii, destinate administrării în conductul auditiv". Această definiție permite să se încadreze în monografia de generalități oficinalizată şi: băile, spălăturile, compresele auriculare, precum şi soluțiile pentru cauterizări auriculare.

Băile auriculare sunt soluții medicamentoase izotonice ce se prepară în cantități mai mari decât picăturile otice, de 30-50 ml, şi au aceleaşi condiții de calitate ca şi picăturile pentru ureche.

Pansamentele auriculare, sunt soluții, emulsii sau suspensii care se aplică la nivelul urechii, intern sau extern, sub formă de

comprese.

Spălăturile auriculare sunt preparate necesare înmuierii şi îndepărtării dopului de cerumen, îndepărtând în acelaşi timp şi infecţiile. Soluţia se aplică sub o uşoară presiune.

Soluţiile pentru cauterizări se aplică prin contactul unei picături de soluţie cauterizantă cu formaţiunea patologică de cauterizat.

14.1.1. Prepararea picăturilor pentru ureche

După indicaţiile F. R. X (2) picăturile pentru ureche se prepară prin dizolvarea, emulsionare sau suspendarea substanţei active într-un vehicul corespunzător format din unul sau mai mulţi solvenţi şi completare la masa prevăzută (m/m). De asemenea, farmacopeea română în vigoare prevede că se pot folosi şi substanţe auxiliare (solubilizanţi, conservanţi antimicrobieni potriviţi). Conservanţii utilizaţi la aceste preparate sunt cei descrişi la picăturile nazale.

Referitor la condiţiile de calitate a acestor preparate F. R. X arată că „la prepararea picăturilor pentru ureche preparatele rezultate trebuie să corespundă prevederilor din monografiile: Solutiones, Suspensiones sau Ernulsiones" şi următoarelor prevederi: „pH-ul picăturilor apoase trebuie să fie cuprins între 5 şi 7,5".

Formularea şi operaţiunile tehnologice din procesul preparării şi al condiţionării medicamentelor lichide destinate terapiei otice trebuie astfel dirijate, încât să rezulte preparate otice care să îndeplinească şi următoarele condiţii de calitate:

– pH-ul nu va fi mai mare de 7,5 deoarece la pH alcalin soluţiile devin un mediu prielnic propagării infecţiei; bacteriile şi ciupercile cresc mai mult şi mai bine în mediu alcalin;

– să nu modifice mişcarea fiziologică a cililor protectori de la acest nivel;

– să nu schimbe echilibrul ionic între potasiu şi sodiu din lichidul urechii interne;

– să nu fie toxice, iritante, sensibilizante (alergizante local sau general).

14.1.1. Formularea soluțiilor medicamentoase cu aplicație otică

La prepararea medicamentelor lichide pentru ureche se iau în lucru substanțe medicamentoase variate care exercită acțiune: antimicrobiană, antiinfecțioasă, antiseptică, antimicotică, anestezică, antiinflamatoare, decongestivă ş. a.

14.1.1.1. Substanțele medicamentoase active utilizate în terapia otică /

Antibiotice

Antibioticele utilizate la formularea picăturilor otice sunt: penicilina, streptomicina, cloramfenicolul, tetraciclina, neomicina, polimixina, tirotricina, kanamicina, cloxacilina, ampicilina, meticilina, singure sau asociate între ele sau cu: anestezice, analgezice, antimicotice, antiinflamatoare, substanțe vasoconstrictoare (3,4,5,6 ş. a.).

Alegerea antibioticului se face după diagnosticarea entității bacteriene ca agent patogen.

Vehiculele în care se dispersează antibioticele sunt: apa, soluțiile apoase izotonizate şi tamponate, glicolii şi derivații lor, uleiurile vegetale, ținându-se seama de compatibilitate.

La formularea şi prepararea soluțiilor otice cu antibiotice se ține seama de pH-ul optim de stabilitate, specific fiecărui antibiotic şi de rezultatele antibiogramei.

• *Penicilina* se prescrie în concentrație de 1.000.000 U. I. % în soluție apoasă adusă la pH 6,5 cu citrat de sodiu. Se administrează în cel mult 4 zile. Se pot prepara şi dispersii uleioase de penicilină care însă nu sunt indicate,în cazul otitelor supurate, când uleiul îngreunează drenajul secrețiilor.

• *Cloramfenicolul* se poate prelucra în concentrații de 0,5 - 2 % sub formă de picături pentru urechi în soluție apoasă izotonică tamponată cu sistemul acid boric-borax sau în solvenții anhidri de tipul: propiletiglicol, polietilenglicol 380 sau în ulei vegetal în solvenții anhidri se folosește la concentrații peste 0,5 %. Este mai indicat în otitele medii cronice cauzate de Proteus.

B. P. C. (7) prevede „Auristillae chloramfenicoli" indicat în

furuncule ale canalului auditiv, otite acute supurate, mastoidite.

• *Clorhidratul de tetraciclină* în concentrație de 0,5 % se dizolvă în amestecul propilenglicol-apă (90: 10) şi este stabil 14 zile menţinut la frigider. Se pot folosi ceilalţi derivaţi ai tetraciclinei, oxitetraciclina şi clortetraciclina, folosind ca vehicule propilenglicolul sau P. E. G. fluizi.

• *Sulfatul de neomicină* în concentrație de 0,5 % este stabil în soluții alcool-glicerinate. Soluția este indicată în furuncule şi eczeme ale conductului auditiv extern, otite medii acute, otite cronice. Se poate asocia cu alte antibiotice antiinflamatoare, anestezice.

• *Sulfatul de polimixină* în concentrație de 0,05 % se solubilizează în propilenglicol steril când se obține o soluție cu pH 5,7. Soluția se administrează în otite, dermatite infecțioase ale conductului auditiv. Se poate prelucra şi sub formă de soluții apoase cu macromolecule pentru vâscozitate. Se poate asocia cu alte antibiotice şi cu antiinflamatoare.

• Bacitracina

Este un amestec de peste 10 polipeptide.

Intră în formularea instilațiilor auriculare, folosind ca solvent glicerina, propilenglicolul, singură sau asociată cu alte antibiotice, antiinflamatoare, anestezice. Se foloseşte în concentrație de 2500 UI %.

Picăturile se evită la copii sub 5 ani.

• Framicetina

Sulfatul de framicetină se formulează în picăturile auriculare în concentrație de 0,05 %.

În mod obişnuit, în O. R. L. framicetina se asociază cu gramicidine şi derivați cortizonici.

Se prelucrează la instilații, băi sau comprese auriculare.

• Kanamicina

Sulfatul de kanamicină se formulează în concentrație de 3 % în apă sau 1 % în glicerină la preparatul *Otokalixan* (citat de 8), cu utilizări în otite medii, acute, supurate, otite cronice cu osteite, furuncule ale conductului auditiv.

• Tirotricina

Tirotricina conține aproximativ 20 % gramicidină şi 80 %

tirotricină. Se formulează în soluții apoase, glicerinate sau propilenglicolice, ca atare sau în asociere cu: camfor, anestezină, fenazonă etc. Concentrația optimă terapeutică este cuprinsă între 0,01 - 0,05 %.

Preparatele sunt deosebit de active în diferite tipuri de otite.

Preparatul *Doritricin* (citat de 8) este indicat în otite externe şi medii.

• *Cloxacilina* sodică se utilizează în concentrații de 1 %. Soluția apoasă se păstrează la 4° C când pierde din activitate numai 5 % în timp de 7 zile. Dacă se menține la temperatura de 25° C, este stabilă 4 zile, când pierde din activitate aproximativ 10 %. Propilenglicolul şi glicerina influențează nefavorabil stabilitatea cloxacilinei.

Sărurile cuaternare de amoniu

• Clorura de benzalconiu

Se foloseşte în soluții alcoolice sau glicerinate în concentrație de 0,02 % - 0,2 %.

Se pot prepara picături sau băi auriculare.

Soluțiile sunt contraindicate în cazul timpanului perforat.

• Clorura de benzetoniu

Se utilizează sub formă de soluții apoase cu 0,02 % substanță activă.

Are efecte antimicrobiene şi antifungice.

• Clorura de decualiniu

Este activă față de bacteriile gram pozitive, gram negative, Candida albicans şi unele specii de Trichophyton.

Se foloseşte sub formă de picături auriculare în propilenglicol în concentrație de 0,5 %.

Se asociază cu alcoolul benzilic, prednison, clorhidrat de nafazolină etc.

Compuşii de argint

Sunt folosiți pentru proprietățile lor de:. astringenți, caustici, antiseptici, germicizi.

• Azotatul de argint

Se foloseşte ca soluție 2-5 % pentru cauterizarea

proliferărilor şi îngroşărilor mucoasei, cât şi pentru zonele de implantaţie ale polipilor.

Compuşii coloidali de argint (colorgolul, protorgolul, argirolul) sunt mai mult bacteriostatici decât bactericizi, nu sunt corozivi.

Germenul cel mai sensibil la acţiunea soluţiilor coloidale de argint este gonococul.

Aceşti compuşi se folosesc în soluţii ca atare sau asociaţi cu alţi agenţi terapeutici.

• Proteinatul de argint

Se foloseşte sub formă de soluţie apoasă în concentraţie de 5 %; eliberează lent argintul, care manifestă activitatea antiseptică. Se administrează în eczeme ale conductului auditiv.

• Colargolul

Se foloseşte sub formă de soluţie apoasă 2 % în instilaţii auriculare în otite medii, purulente, acute şi subacute.

• Vitelinatul de argint

Este folosit sub formă de soluţie apoasă în concentraţie 0,5 %, izotonizată sub formă de picături sau pulverizaţii în prevenirea otitelor.

Sulfamidele

Sunt folosite în medicaţia urechii pentru activitatea lor faţă de germenii gram pozitivi şi gram negativi.

Germenii cei mai sensibili la sulfamide sunt: streptococul hemolitic, stafilococii, pneumococii, meningococii, gonococii.

Sulfamidele sunt indicate în stări infecţioase mai uşoare, pentru profilaxia realizării infecţiilor, pentru a evita folosirea antibioticelor.

În otitele medii supurate cronice administrarea locală a sulfamidelor nu a dat rezultate.

Literatura (8) citează în terapia otică următoarele sulfamide: sulfanilamida, sulfatiazolul, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfafurazolul, marfanil, singure sau asociate cu alte substanţe active.

• *Sulfanilamida.* Se poate administra în ureche sub formă de soluţii de glicerină, PEG 400. Soluţia apoasă foloseşte sarea de sodiu a succinilsulfanilamidei.

Concentrația optimă terapeutică a acestei sulfamide este 5 %, iar derivatul hidrosolubil poate fi folosit până la 10 %.

• Sulfacetamida

Ca atare se folosește în soluție alcoolică în concentrație de 10 %, singură sau asociată cu cloramfenicolul 0,5 - 1 %.

Sarea de sodiu, hidrosolubilă, se poate prelucra până la 30 % în soluții auriculare, singură sau asociată.

• Sulfatiazolul

Sub formă de sare se prelucrează în soluție apoasă în concentrație până la 20 % (se prepară la nevoie).

Sulfatiazolul în soluție alcoolo-glicerinată este eficient în concentrații 5-10%.

Nitrofuralul

Are acțiune antibacteriană față de bacteriile gram pozitive și gram negative. Se formulează în soluții cu PEG - apă, glicerină - alcool, în concentrații care variază între 0,02 - 0,2 %.

Instilațiile auriculare sunt bactericide, fungicide, virulicide puternice și se administrează în otite infectate, otoree cronică, furuncule și eczeme ale conductului. Sunt contraindicate în timpanul perforat.

Substanțe anestezice

În afecțiunile urechii sunt administrate următoarele anestezice: anestezina, procaina, tetracaina, lidocaina și amilocaina.

• *Anestezina* poate fi prescrisă în concentrații care variază de la 0,15 % la 4 %. Adesea se asociază cu: efedrină, fenazonă, borax, rivanol, antibiotice ş. a. Se poate folosi ca vehicul glicerina, ca atare sau amestecul de apă, alcool, glicerină, când este necesară adăugarea tween-ului în proporție egală, cu anestezina.

• *Clorhidratul de procaină* în concentrație de 1 - 2,5 % dizolvat în glicerină se poate asocia cu: fenazonă, clorhidrat de nifurprazin, borax sau carbonat de sodiu. Ultimele două substanțe se adaugă pentru a neutraliza parțial aciditatea novocainei în vederea realizării unei bune toleranțe locale. Soluțiile cu procaină și antiseptice sunt indicate în afecțiunile bacteriene ale urechii, în cazuri de furunculoză, otite etc.

• *Clorhidratul de lidocaină* în concentrație de 1 % soluție alcoolo-glicerinată se asociază cu antiinflamatoare, antibiotice sau diferite antiseptice.

Substanțe vasoconstrictoare

În tratamentul otic pot fi întrebuințate următoarele substanțe vasoconstrictoare: clorhidratul de adrenalină, clorhidratul de efedrină sau clorhidratul de fenilefrină dizolvate în apă, glicerină sau în amestecul lor.

Vasoconstrictoarele citate mai sus se asociază adesea cu: borax, extract de opiu, argirol, protargol, nitrofural ş. a.

La formularea soluțiilor cu aplicație otică trebuie să se țină seama că în infecțiile auriculare s-au identificat aproape toate tipurile de microorganisme patogene. Agenții microbieni decelați cu o frecvență mai mare sunt: Micrococus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, stafilococi, streptococi.

Agentul cauzal în otita externă ar fi în 65 - 90 % din cazuri pseudomonas aeruginosa. În formele cronice ale otitelor medii sunt frecvenți pseudomonas şi Proteus. Aceşti factori determinanți trebuie analizați în conexiune cu ceilalți factori favorizanți (suprafața mare de contact a canalului auditiv cu exteriorul, afecțiunile cavității nazale etc.).

14.1.1.2. Vehicule utilizate la formularea picăturilor otice

După F. R. X (2) „Solvenții la formularea soluțiilor otice sunt: apa, alcoolul, glicerolul, propilenglicolul, uleiurile vegetale, polietilenglicolii lichizi ca atare sau amestecurile lor”.

Apa distilată izotonizată şi tamponată este folosită de preferință la prepararea băilor auriculare şi mai puțin la picăturile pentru urechi, deoarece fluiditatea ei crescută drenează infecția spre structurile anatomice mai profunde. De aceea se vor folosi soluții de macromolecule vâscozifiante: derivați de celuloză ş. a. şi un emolient pentru a facilita contactul cu mucoasa.

Alcoolul este bine tolerat de mucoasa auriculară. Soluțiile hidroalcoolice exercită şi un efect de uscare în supurațiile urechii.

Glicerolul face ca lichidul să capete o consistență mai crescută şi favorizează aderarea mai bună a medicamentului față de

suprafața internă a urechii. Glicerina anhidră este utilizată ca vehicul la substanțele ușor hidrolizabile (peroxidul de uree ş. a.).

Amestecul de apă, alcool, glicerol măreşte puterea de dizolvare a substanțelor medicamentoase şi favorizează resorbția, unde este cazul.

Propilenglicolul, polietilenglicolii lichizi sunt solvenți anhidri, posedă capacitatea de a dizolva o serie de substanțe medicamentoase: anestezice, analgezice, barbiturice, antibiotice, fenoli, terpene ş. a. Prezintă avantajul unei vâscozități crescute, necesară acestui teren de aplicare şi nu sunt toxici, iritanți. Se folosesc ca solvenți singuri sau asociați cu apa, alcoolul, glicerolul.

Uleiurile vegetale sunt tolerate de piele şi mucoasa urechii, însă se resorb mai greu având fenomenul osmotic diminuat. Ele se folosesc atunci când se urmăreşte ca medicamentul să aibă acțiune de durată. Se pot folosi, de asemenea, gliceridele polioxietilenice glicozidate care sunt lichide şi hidrodispersabile. Soluțiile uleioase nu se recomandă în cazul otitelor supurate, uleiul împiedicând drenarea supurației.

Referitor la uleiurile minerale F. R. X (2) face observația: „La prepararea picăturilor pentru ureche, nu se admite folosirea parafinei lichide".

14.1.2. Condiționarea picăturilor pentru ureche

După F. R. X (2) se face în „recipiente bine închise, prevăzute cu sistem de picurare". Recipientele prezentate în fig.13,|sunt utilizate şi în medicația endonazală şi la picăturile pentru ochi.

Ph. Bs (14) recomandă ca la prepararea şi ambalarea picăturilor pentru ureche să se folosească recipiente, ustensile, picătoare care să nu producă modificări chimice sau fizice ale medicamentelor.

Dacă substanțele active nu sunt stabile în soluții se recomandă, condiționarea lor sub formă de pulbere în recipiente de un volum care să permită dizolvarea „ex tempore" în solventul condiționat separat. Ambele recipiente trebuie închise ermetic în timpul stocării.

B. P. C. (7) indică condiţionarea picăturilor pentru ureche în recipiente colorate, cu picător sau în recipiente din material plastic, corespunzătoare.

F. Iug (citat de 8) prevede prepararea picăturilor pentru ureche la nevoie.

14.2. Exemple de soluții cu aplicație otică

Formularul farmaceutic național în vigoare (10) exemplifică în formă concretă numeroase formulări de picături auriculare oficinalizate în diverse farmacopei (7, 13, 14); unele dintre ele sunt cu utilizare curentă în practica farmaceutică indigenă.

– Picături auriculare de fenol (FoNo)

Preparatul conține fenol 5 % dizolvat în glicerină. B. P. C. (7) prevede concentrația de 6 %.

Preparatul se diluează cu glicerină înainte de administrare.

Se administrează în otite medii datorită acțiunii bactericide a fenolului.

– Picături auriculare de apă oxigenată

Reprezintă soluția apoasă de apă oxigenată (soluție apoasă cu 10 % perhidrol); apa oxigenată este în concentrație de 25 %. Se prepară la nevoie. Se administrează şi sub formă de spălături şi comprese.

– Picături auriculare cu cloramfenicol (7, 10, 13)

Formularea cuprinde cloramfenicol 5 % şi propilenglicol.

Preparatul se condiționează în flacoane de culoare închisă, prevăzute cu picător; este stabil 30 zile.

Produsul este utilizat în diferite tipuri de otite.

Picături auriculare fungicide (9, 10, 13)

Formularea acestor picături cuprinde timol 2 % dizolvat în alcool şi soluție conservantă (2).

Preparatul manifestă efecte antibacteriene, fungicide şi virulicide în afecțiunile patologice ale urechii.

14.2.1. Specialităţi auriculare lichide realizate de industria noastră de medicamente (11,12)

Boramid

Soluţie otică cu: aminofenazonă, tetracaină, acid boric dizolvate în glicerină. Are acţiune antiinflamatoare, anestezică şi slab antiseptică. Este indicat în otita medie congestivă şi catar tubar.

Picături otice cu sulfat de polimixină B şi hidrocortizon

Preparatul conţine sulfat de polimixină B şi hidrocortizon dizolvate într-un sistem de cosolvenţi constituit din apă, dimetilacetamidă şi propilenglicol.

Este activ faţă de majoritatea bacililor gram negativi, antiinflamator şi antialergic.

Este indicat în infecţii bacteriene superficiale ale urechii externe, otite medii acute şi cronice cu germeni sensibili la polimixină.

Soluţie otică cu cloramfenicol şi fluocinolon

Preparatul conţine cloramfenicol şi fluocinolon acetonid dizolvate în amestec alcoolo-propilenglicolic.

Are acţiune antimicrobiană, antiinflamatoare şi antialergică.

Este indicat în infecţiile bacteriene superficiale ale urechii externe, otite medii acute şi cronice.

14.2.2. Spălături auriculare

Se utilizează mai întâi una din soluţiile: soluţia de peroxid de hidrogen 3 %, soluţia de acid boric 0,5 %, în glicerină, soluţia 1-2 % de bicarbonat de sodiu în glicerină şi apă, glicerina boraxată 2 % sub formă de picături, apoi se fac spălări în jet cu soluţie de acetotatrat de aluminiu încălzită la temperatura corpului.

Pentru urechea medie se folosesc spălături izotonice pentru a evita tulburările vestibulare. În aceste soluţii se pot adăuga: antibiotice, astringente, anestezice ş. a.

14.3. Aspecte biofarmaceutice ale soluțiilor utilizate în terapia otică

Aplicarea locală a medicamentelor otice se face de obicei în urechea nelezată în contact direct cu pavilionul urechii, conductul auditiv extern, uneori în urechea medie. Pătrunderea în urechea medie nu poate avea loc decât în cazul perforării timpanului.

Eficiența terapeutică a acestor preparate este determinată de formularea şi administrarea lor corectă. Aplicarea soluțiilor pentru ureche trebuie să țină seama de structura anatomică şi fiziologică a acestui organ.

14.3.1. Date anatomo-fiziologice şi fiziopatologice selective privind urechea şi mucoasa auriculară

Din punct de vedere morfo-histologic, urechea se compune din mai multe părți:

Pavilionul urechii este acoperit de piele care este bogată în glande şi foliculi piloşi, acoperit de un strat de țesut adipos. Pielea se subțiază treptat către partea mediană şi ajunge să fie formată numai din epidermă, aceasta instituind membrana timpanului. Conductul auditiv extern continuă pavilionul până la urechea medie şi se termină la timpan. El este acoperit de o membrană care aparține pielii. Glandele sudoripare ale acestei membrane suferă o transformare, devenind glande ceruminoase, care secretă o substanță galbenă, unsuroasă, numită cerum sau ceara urechii.

Cerumenul este un amestec constituit din sebum, epiteliu descuamat şi impurități din atmosferă. O hipersecreție a acestor glande determină acumularea cerumenului sub formă de dop, care se elimină prin spălături auriculare.

La intrarea în conduct se găsesc numeroşi peri rigizi, foarte sensibili. Substanțele grase, împreună cu celulele epiteliale descuamate, alcătuiesc cerumenul aglomerat.

Urechea medie este o cameră plină cu aer, inclusiv cavitatea sau casa timpanului.

Timpanul, membrană fibroasă, elastică, separă urechea externă de urechea medie. Timpanul este alcătuit, de la exterior către

interior, de piele, un strat conjunctiv şi o mucoasă. Pielea continuă pe aceea a conductului auditiv-extern.

Mucoasa timpanului este subţire, transparentă şi aderă de periost. Această mucoasă este formată dintr-un epiteliu de celule lăţite şi un strat fibro-elastic.

Mucoasa urechii medii are o circulaţie sanguină slabă.

Urechea internă, sau labirintul, cuprinde, între altele, labirintul membranos, spaţiul plin cu un lichid - perilimfa - care îl apără de agenţii externi de natură termică sau mecanică.

Afecţiunile auriculare frecvente sunt otitele determinate de lipsa de igienă auriculară şi nazală şi de virulenţa mare a germenilor patogeni. Otitele sunt favorizate de boli infecţioase acute şi cronice, de rezistenţa redusă a organismului, carenţe vitaminice şi condiţii de mediu poluate. În prezenţa umidităţii şi a unei abundenţe de impurităţi din atmosferă, cerumenul devine un mediu nutritiv pentru microorganisme, iar ca urmare a unei posibile încărcături microbiene, apare o inflamaţie infecţioasă, otita externă.

14.3.2. Biodisponibilitatea soluţiilor auriculare

Soluţiile medicamentoase cu aplicare auriculară externă sau intracavitară sunt prin excelenţă cu acţiune topică. Contactul agentului medicamentos cu focarul infecţios realizează o cedare rapidă, aproximativ totală, a substanţelor medicamentoase şi ca urmare a acestora au loc o acţiune şi o eficienţă terapeutică rapide. De aceea cantităţile de substanţe medicamentoase utilizate în astfel de tratamente sunt semnificativ mai reduse comparativ cu administrările per orale, parenterale.

Dar o resorbţie otică prin membrana timpanică s-a înregistrat în cercetări (8) efectuate cu iod radioactiv, încorporat în diferite forme farmaceutice cu aplicaţie otică care s-au aplicat la animale de experienţă. La diferite intervale de timp s-au înregistrat cantităţile absorbite la nivelul glandei tiroide. Absorbţia este prezentată schematic în fig.14.1.

Se constată din fig.14.1. o absorbţie semnificativ crescută din otoconii comparativ cu soluţiile auriculare.

Viteza de absorbţie otică variază şi în funcţie de perforaţia

timpanului; în cazul unei perforații mai largi a timpanului, mucoasa cavității participă activ la această resorbție.

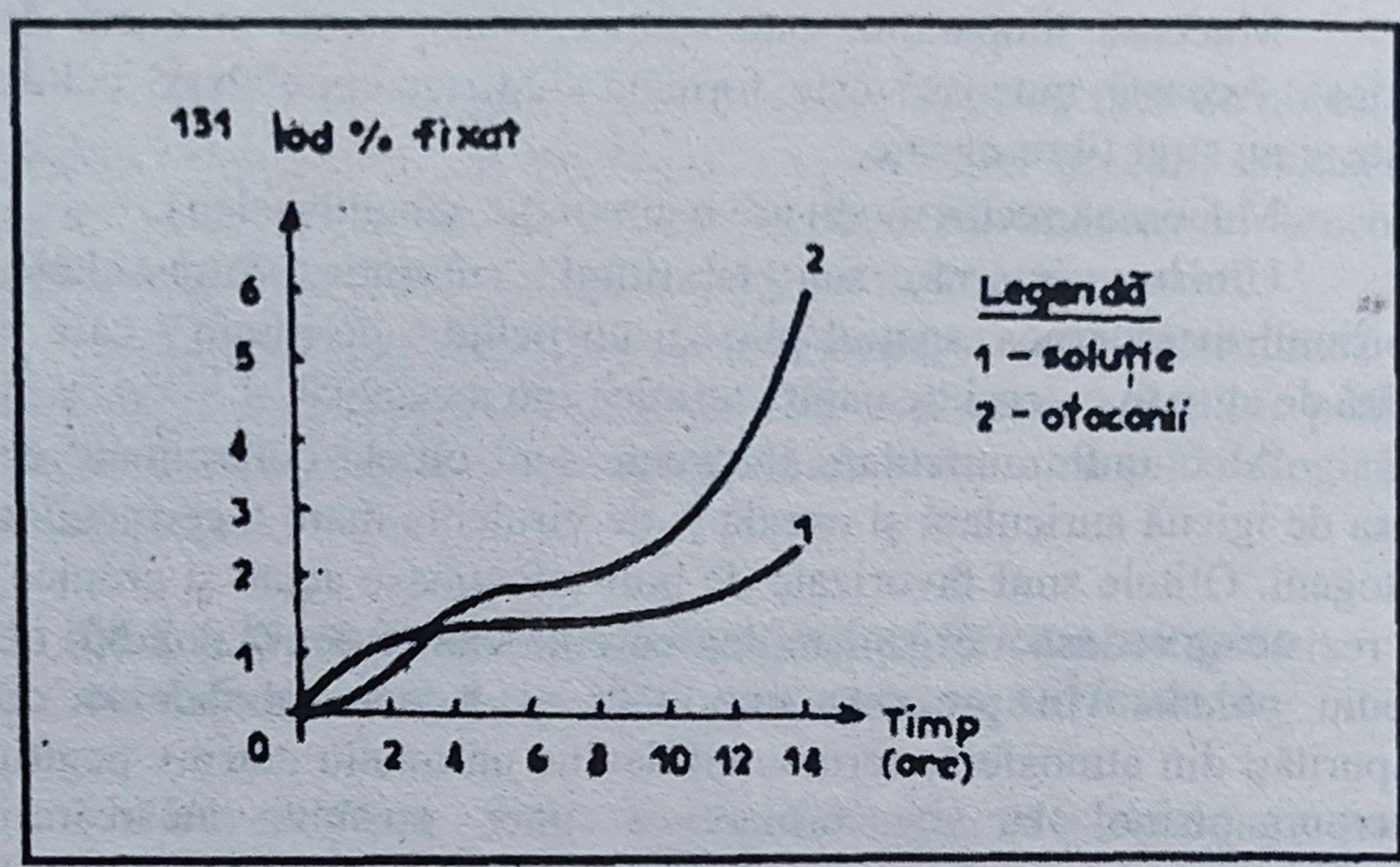


Fig.14.1 Absorbția I^{131} din preparate otice

Preparatele otologice sunt destinate în special pentru combaterea inflamațiilor, infecțiilor, durerii sau cerumenului întărit.

Soluțiile aplicate în urechea externă acționează deseori și datorită vehiculului care este de obicei vâscos sau apos hipertonic. În urechea medie se aplică soluții izotonice pentru a evita tulburările vestibulare. La sugari și copii nu se aplică soluțiile uleioase, deoarece produc bule de aer în fața timpanului.

Instilațiile sunt indicate în supurațiile urechii și în afecțiunile conductului auditiv. Pentru aceasta se folosesc pipete, sticluțe, cu dispozitiv de picurare sau chiar linguriițe; toate ustensilele trebuie să fie sterilizate.

Lichidul care se introduce în ureche trebuie să aibă temperatura corpului pentru a evita iritarea labirintului vestibular când apare senzația de vertij.

În timpul aplicării instilației, bolnavul stă culcat, cu urechea afectată orientată în sus, iar operatorul este înapoia bolnavului și trage în sus și în jos pavilionul urechii.

Nu este indicată administrarea picăturilor când timpanul este

perforat, central sau periferic, deoarece preparatul medicamentos nu pătrunde prin membrană datorită vâscozității și în caz de colesteatoame.

La aplicarea picăturilor trebuie să se țină seama de faptul că timpanul intact nu permite trecerea în cantități mari a antibioticului în urechea medie. Prezența exudatului vâscos în otitele cronice face uneori imposibilă trecerea antibioticului prin toate punctele urechii medii; de aceea se asociază la tratamentul local și un tratament general cu antibiotice.

Băile auriculare se aplică prin umplerea conductului auditiv cu lichidul medicamentos; se lasă în repaus 5-10 minute și se evacuează prin înclinarea capului în sens invers. Operațiunea se exercită în condițiile arătate la instilațiile auriculare și se poate repeta de mai multe ori.

Între timp se recomandă un masaj extern, pentru a favoriza pătrunderea medicamentului în toate diverticulele cavității timpanului.

Unele soluții se aplică cu ajutorul unor meșe de tifon, sub formă de tampoane îmbibate, pentru realizarea unui tratament susținut, după care se îndepărtează. Aceste pansamente auriculare se aplică în afecțiuni ale urechii externe sau medii.

Pansamentele externe se pot aplica pe pavilion și mastoidă sub forma de comprese uscate sau înmuiate în soluții antiseptice, antiinflamatoare, după ce în prealabil pielea a fost unsă cu unguent de protecție hidrofob. Aceste comprese sunt indicate în afecțiuni inflamatorii acute dureroase ale urechii externe sau medii, în faza neperforată.

Pansamentele interne se adresează conductului auditiv extern și cavității timpanului și se efectuează prin mai multe tehnici:

– introducerea de soluții medicamentoase sub presiune, ducând medicamentele din conduct prin perforația timpanică în cavitatea timpanului și prin trompa Eustache în faringe;

– introducerea de meșe îmbibate cu soluția medicamentoasă în conductul auditiv;

– introducerea de meșe îmbibate cu soluția medicamentoasă în conductul auditiv până la nivelul orificiului perforării timpanice.

Când epiteliul otic este dureros și este necesară o pătrundere

mai profundă a medicamentului în canalul auditiv, se administrează pulberi micronizate sub formă de spray. Aceste pulberi au aderenţă bună, substanţa activă se etalează bine la locul de aplicare când se manifestă o biodisponibilitate crescută cu eficienţă rapidă. Se administrează astfel, de preferinţă, antibioticele.

Realizarea unei biodisponibilităţi optime a preparatelor fluide cu aplicaţie otică trebuie să îmbine armonios consideraţiile anatomice ale urechii: suprafaţa mucoaselor mare, formaţii limfoide, cavităţi anfractuoase, rapoarte intime cu meningele, encefalul, nervii cranieni, cu consideraţiile farmacotehnice descrise în capitolele anterioare.

Bibliografie

1. x x x *Farmacopeea Română,* ed. IX., Ed. Med. Bucureşti, 1976, 524.
2. x x x,*Farmacopeea Română,* Ed. X, Ed. Med. Bucureşti, 1993 716-717.
3. Stănescu V., *Tehnică farmaceutică.* Ed. Medicală, Bucureşti, 1983.92,94.
4. Popescu C., Brăileanu CI., *Îndreptar farmaceutic. Ed.* Medicală, Bucureşti, 1976, 320-328.
5. A. Le Hir, *Abrégé de Pharmacie Galenique,* Ed. Masson, Paris, New York, Milan, 1992,347-348.
6. x x x *Martindale The Extra Pharmacopeea,* Ed. XXIX, London. The Pharmaceutical Press, 1989, ed. E. F, 30 th 1994.
7. x x x British Pharmacopeea, 1993.
8. Motocescu Raisa, *Practica farmaceutică,* Ed. Medicală, Bucureşti.1979, 96-108.
9. Kedvessy G., *Tehnologia farmaceutică. Ed.* Medicina Budapesta.1971, 261-262.
10. Ionescu Stoian P., Stănescu V., Savopol E., *Formular farmaceutic,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1968, 95-96.
11. x x x *Agenda medicală - medicamente,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1991, 320.
12. x x x Agenda medicală 1993-1994, Agenda medicală '95, Ed. Medicală, Bucureşti, 1994.
13. x x x *Agenda medicală '95,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1995.
14. x x x *Formulae Normale,* citat de 10
15. x x x Pharmacopeea Boemslovenica, citat de 10.

Capitolul 15

SOLUȚII FARMACEUTICE PENTRU APLICARE ÎN CAVITATEA BUCO-FARINGIANĂ

Cavitatea buco-faringiană este acoperită cu o mucoasă care în condiții normale se află în contact permanent cu o floră microbiană saprofită şi este expusă la multiple iritații exogene de tip mecanic, toxic sau/şi chimic. În secreția salivară, există lizozimul cu efect distructiv asupra unor microorganisme.

Când apar dezechilibre în fiziologia organelor ce aparțin cavității bucale, are loc o autoinoculare a florei microbiene saprofite şi flora capătă virulență. Microbii simbiotici devin patogeni atât în cavitatea bucală, cât şi în faringe. În aceste stări anormale, au loc inflamațiile: stomatite, gingivite, glosite, inflamații ale limbii, buzelor, cheilite ş. a. Pentru acestea, terapia topică buco-faringiană utilizează o serie de preparate farmaceutice, lichide (soluții, emulsii, suspensii), solide (pulberi, pastile, tablete triturate şi comprimate bucale) sau de consistență moale, de tipul unguentelor şi pastelor.

Formele farmaceutice lichide folosite în afecțiunile bucofaringiene sunt: gargarismele, spălăturile numite şi ape de gură, erine limitante, colutoriile (badijonaje), pulverizații şi aerosoli, inhalații. În această categorie se includ şi picăturile pentru dinți, soluții gingivodentare anestezice şi alte soluții pentru întreținerea sănătății dinților (soluții anticarie sau soluții lustrale care albesc şi dau lustru dinților). Acestea din urmă au fost numite dentifrice terapeutice.

Farmacopeea noastră în vigoare (1) nu oficinalizează aceste soluții, însă alte farmacopei prevăd monografii pentru inhalații,

gargarisme şi colutorii.

Astfel USP (2) şi F. Jug. (4) includ monografii generale intitulate „Inhalationes". Ph. Fran. (5) şi BPC (3) prevăd monografii distincte pentru gargarisme (gargarismata) şi colutorii (collutoria).

Gargarisme

Etimologic, denumirea derivă de la *gargarissein* = *a* clăti gura; sunt soluții folosite pentru tratamentul afecțiunilor gâtului şi ale cavității bucale prin barbotarea soluției cu aer din plămâni pentru a o menține la acest nivel, evitându-se înghițirea ei. Mai sunt definite ca fiind soluții apoase destinate spălării gurii şi gâtului fără a fi înghițite (5,7). B. P. C. (3) le defineşte ca soluții apoase, obişnuit în formă concentrată, folosite, după diluare, în scop profilactic sau în tratamentul afecțiunilor gâtului.

Spălături bucale (ape de gură)

Sunt soluții apoase folosite pentru clătirea cavității bucale, având în general un efect răcoritor, dezodorizant sau antiseptic. B. P. C. (3) înscrie o monografie de considerații generale „Mouth Washes" în care defineşte apele de gură ca fiind „soluții apoase într-o formă concentrată de substanțe cu proprietăți antiseptice, anestezice locale sau astringente". Adesea, sunt soluții concentrate alcoolice sau hidroalcoolice care se diluează înainte de administrare, pentru clătirea cavității bucale.

Duşuri bucofaringiene

Sunt soluții apoase, dirijate sub presiune în cavitatea bucală cu preferință în zona afectată. Pe lângă efectul terapeutic urmărit, manifestă şi un efect de curățire.

Colutorii

Mai sunt denumite şi pensulații sau badijonări. Denumirea provine de la latinescul *coluere* = *a* spăla.

Colutoriile sunt preparate lichide, vâscoase destinate a fi aplicate pe gingii, pe pereții interni ai cavității bucale şi pe faringe.

Ph. F. (5) a oficinalizat o monografie de generalități şi specialități cu iod 1 %, albastru de metilen, 2 % şi neoarsfenamina 2 %.

Instilațiile nazale limitante

Reprezintă instilațiile nazale care se administrează în zona nazofaringiană, care este mai greu de atins, prin cavitatea bucală.

Pulverizații și aerosoli

Aceste forme farmaceutice au fost descrise în cadrul formelor farmaceutice cu aplicație endonazală.

Ph. F., U. S. P. (5,2) oficinalizează o monografie generală de aerosoli, fără condiții speciale pentru cei folosiți în O. R. L.

Inhalații

F. Jug. și U. S. P (4,2) prevăd monografii generale asupra inhalațiilor, înțelegând prin inhalații: o gamă mult mai largă de produse, nu numai pe cele volatile.

F. Jug. definește inhalațiile ca preparate medicamentoase administrate sub formă de picături fine pentru medicația căilor respiratorii. Ele se prepară din substanțe active solubile în apă sau în alt solvent.

U. S. P. definește inhalațiile ca medicamente sau soluțiile acestora administrate pe cale respiratorie nazală sau bucală pentru un efect local sau sistemic (general).

Soluții pentru regiunea gingivodentară

Sunt soluții folosite pentru tratarea gingiilor sau pentru introducere în cavitatea dentară.

Dentifricele

Dentifricele sunt preparate utilizate pentru curățirea dinților cu peria de dinți; pot fi soluții, paste, pulberi. Din acestea, o categorie sunt dentifricele terapeutice care conțin substanțe bactericide, bacteriostatice ș. a.

15.1. Formularea soluțiilor medicamentoase destinate aplicării bucofaringiene

Substanțele active și excipienții trebuie să îndeplinească condițiile de calitate cerute de farmacopei sau normele interne

respective, individuale.

În – procesul formulării, ingredientele se aleg în funcție de forma farmaceutică şi de scopul terapeutic urmărit. Este important să se ştie dacă infecția este acută sau cronică şi dacă mucoasa este uscată sau hiperplastică.

Tehnologia de preparare se dirijează în vederea realizării unor preparate corespunzătoare din punct de vedere: organoleptic, fizico-chimic, al biodisponibilității, al conservabilității şi al toleranței biologice locale şi generale.

pH-ul optim al acestor preparate este 7-9,5 când soluțiile uşor alcaline dizolvă şi înlătură mucusul şi saliva. Soluțiile puternic alcaline nu sunt indicate deoarece pot produce vătămări tisulare şi distrugerea membranei mucoase din gură şi gât. De asemenea, soluțiile prea acide se vor administra cu prudență deoarece au efecte dăunătoare asupra tartrului dentar.

15.1.1. Substanțe medicamentoase terapeutic active

Antiinfecțioase

O dezinfecție totală a cavității bucofaringiene nu este realizabilă şi nici indicată, dar numărul de germeni existenți se poate reduce.

În infecțiile nevirotice se pot folosi următoarele antiseptice: peroxidul de hidrogen, peroxizi metalici, cloratul de potasiu, iod, fenoli, aldehide, săruri cuaternare de amoniu, antibiotice şi sulfamide.

În stomatologie unele antibacteriene sunt folosite în tratamentul infecțiilor sau preventiv, când dinții sunt pregătiți pentru obturare: săruri de argint, creozot, timol, săruri cuaternare de amoniu.

• Apa oxigenată

Reprezintă soluția diluată de peroxid de hidrogen F. R. X care acționează prin elaborarea oxigenului care manifestă acțiune germicidă, are efect inhibitor asupra bacteriilor anaerobe, bacteriilor gram-pozitive, anumite spirochete şi tripanozome.

Apa oxigenată diluată de 2-4 ori se foloseşte sub formă de gargară în stomatite acute şi infecții - Vincent (8).

D. P. F. (9) prevede o formulă de apă de gură cu apă oxigenată. La aceasta se arată că nu este indicată o folosire îndelungată deoarece poate provoca o hipertrofie a papilelor linguale filiforme.

În stomatologie, apa oxigenată este folosită pentru a îndepărta piatra superficială de pe dinţi şi pentru a curăţa septic alveolele şi canalele.

Peroxid de hidrogen uree se foloseşte sub formă de soluţii în glicerină pentru preparatele anticandidozice (10) chiar şi la nou-născuţi.

• Peroxizii metalici

Atât peroxizii metalelor alcaline, cât şi cei de zinc, magneziu se descompun şi eliberează oxigen la aplicare.

În practica stomatologică sunt folosiţi ca agenţi de înălbire şi pentru prevenirea infecţiilor postextracţionale.

• Permanganatul de potasiu

Datorită acţiunii sale oxidante are proprietăţi dezinfectante şi dezodorizante. Are şi proprietăţi astringente.

Soluţiile: 1: 4000 se folosesc ca gargarisme şi spălături ale cavităţii bucale, preparându-se la nevoie.

• Clorat de potasiu

Soluţiile apoase cu 2-4 % clorat de potasiu sunt folosite ca apă de gură. B. P. C. (3) prevedea o formulă de gargarism cu 2,3 % clorat de potasiu. Se foloseşte ca dezodorizant şi dezinfectant al gurii şi gâtului.

Se poate asocia cu anestezice şi alte antiseptice: timol, mentol, dizolvate cu ajutorul polisorbatului în apă.

• Cloramina B şi cloramina T

Soluţiile apoase 0,2 - 0,5 % se folosesc ca spălături bucale dezinfectante.

• Iod şi compuşi

Iodul şi unii derivaţi au acţiune germicidă şi fungicidă pentru care se folosesc sub formă de soluţii în apă, glicerină sau glicoli sub formă de gargarisme sau colutorii.

B. P. C. (3), D. P. F (9) prevăd o formulă de pensulaţii cu iod

care conține iod 1,25 %, iodură de potasiu, ulei de mentă într-un sistem de cosolvenți din: apă, alcool, glicerină. Acest colutoriu este eficient în tratamentul faringitelor şi amigdalitelor folioulare.

O formulare (11) de apă de gură conține soluție apoasă de iod iodurat, bicarbonat de sodiu, fosfat acid de sodiu şi apă.

A. D. T. (12) prevede o soluție (Disclosing soliltion) care conține 3,5 % iod, iodură de potasiu, apă şi glicerină în părți egale până la 100 g. Soluția îmbibată pe un tampon de vată serveşte la aplicarea pe dinți.

Iodoforii sunt derivați de iod ai macromoleculelor de tip tenside ionice sau neionice. Legătura între iod şi macromoleculă fiind slabă, iodoforii pun iodul în libertate cu uşurință, prin dizolvare în apă. Cel mai cunoscut tip este polividon - iod care eliberează lent iodul la aplicare pe mucoase. Are aceleaşi aplicații farmacotehnice şi terapeutice ca şi iodul.

• Fenoli

Fenolii folosiți la realizarea preparatelor farmaceutice de uz bucofaringian şi gingivodentar sunt: fenolul, crezolul, rezorcinolul, hexilrezercinolul, timolul, iodtimolul, salicilatul de fenil.

Fenolul este antiseptic activ față de bacteriile gram-pozitive, gram-negative şi unele virusuri. Soluțiile 0,1-1 % sunt bacteriostatice, iar soluțiile mai concentrate sunt bactericide. Activitatea este mai mare în soluții apoase față de soluțiile alcoolice, glicerinate sau uleioase.

Fenolul se poate prelucra sub formă de: gargarisme, colutorii, spălături bucale. În concentrație de 1 % în apă poate fi folosit ca gargarism (3).

B. N. F. (1966) prevedea apa de gură cu fenol 0,3 %, alcalinizată cu 0,15 % hidroxid de potasiu care se diluează de 10 ori cu apă înainte de întrebuințare.

Fenolul intră şi în compoziția unor produse de uz stomatologic: soluția Bonain, soluția Klumski, soluția Walkoff.

Ph. Jap. prevede „Dental phenol with thymol" care conține: fenol, mentol, timol.

Fenolul intră şi în compoziția unor paste de dinți alături de sulfat de bariu, oxid de aluminiu, oxid de zinc, caolin, glicerină, vaselină (13).

• Tricrezolul

Este un amestec al celor 3 izomeri (orto, meta, paracrezolul). Se foloseşte în stomatologie soluția Tricresol formalin care conține tricresol, soluție de aldehidă formică, alcool, timol şi glicerină (13).

Preparatul are acțiune dezinfectantă, cauterizantă, mumifiantă şi este indicat în tratamentul gangrenei şi în extirparea dentală.

• Rezorcina

Este utilizată la realizarea gargarismelor, colutoriilor, apelor de gură pentru proprietățile antiseptice, decongestive.

• Timolul

Este un derivat alchilat de fenol (p. -izopropil metacresol) cu proprietăți bactericide şi fungicide.

Timolul este folosit mai ales sub formă de spălături bucale, dar sunt numeroase farmacopei mai vechi şi formulare farmaceutice (citate de 13) care prevăd formulări de ape de gură şi colutorii.

În stomatologie, se asociază cu camfor şi fenol pentru a dezinfecta cavitățile dentare înainte de umplere.

• Tetraboratul de sodiu

Este un agent bacteriostatic slab, astringent blând, care se prelucrează sub formă de: colutorii, ape de gură, gargarisme, soluții pentru tratamentul mucoaselor aftoase şi stomatitelor.

Sub formă de colutorii în glicerină este prescris în concentrații care variază între 2 şi 12 %, prevăzut de numeroase farmacopei mai vechi şi de formularul farmaceutic național în vigoare. Se administrează în: amigdalite, gingivite, pioree, afte.

Sub formă de gargarism, în soluție apoasă se asociază cu anestezice edulcorante, aromatizante şi se administrează ca analgezic al sindroamelor dureroase postoperatorii ale mucoasei bucofaringiene. BPC şi DPF (citați de 12) prevăd o apă de gură instant, obținându-se prin dizolvarea unei tablete în 250 ml apă călduță (Mouth Wash solution tablets). Acestea conțin: tetraborat de sodiu, mentol, uleiuri volatile într-un excipient efervescent.

• Acidul salicilic

Intră în compoziția unor soluții alcoolice care prin diluare dau ape de gură.

Mai frecvent se folosesc: salicilatul de sodiu şi salicilatul de fenil (Salol), sub formă de colotoriu sau ape de gură. Acestea din urmă se asociază cu mentol, timol care se dizolvă într-un amestec hidroalcoolic.

• Acetarsolul (acid 3 acetilamino-4-hidroxifenilarsenic).

Se foloseşte sub formă de colutoriu în glicerină în concentraţie de 25 % pentru tratamentul anginei Vincent, anginei herpetice, anginei pultacee.

• Uleiuri şi substanţe volatile

Uleiurile şi substanţele volatile se adaugă preparatelor bucofaringiene pentru proprietăţile: antiseptice, decongestive şi aromatizante.

Cele mai folosite sunt: uleiul de pin, eucalipt, cuişoare, mentă, scorţişoară, camfora, mentol, timolul ş. a. Sub formă de soluţii apoase, alcoolice sau hidroalcoolice se administrează sub formă de: colutorii, gargarisme, pulverizaţii şi inhalaţii.

Concentraţiile în care se prelucrează agenţii volatili sunt: mentolul 0,25 %, eucalipt 1,2%, camfora 0,2-2%, timolul în concentraţie de 1-1,4 %.

Coloranţii

Substanţele colorante acţionează ca bacteriostatice şi bactericide, prin efect direct sau după transformarea în metaboliţi activi. Coloranţii utilizaţi în afecţiunile bucofaringiene sunt:

• coloranţi fenotiazinici - albastru de metilen;
• coloranţi azoici - rubiazol, albastru de tripan;
• derivaţi de trifenilmetan - violet de genţiana, fluoresceină;
• derivaţi de acridină (acriflavina, etacridina).

Se prelucrează în soluţii apoase şi hidro-alcoolo-glicerinate: albastru de metilen se foloseşte în concentraţie de 0,3 - 2% care se administrează sub formă de colutoriu.

Albastru de tripan se prelucrează 1% în apă glicerinată şi se foloseşte drept colutoriu.

Cristalul violet manifestă şi acţiune anticandida în concentraţie de 1% în alcool de 30^{C}.

Derivaţii de acridină se utilizează în concentraţie de 0,1-0,3% în soluţii apoase care sunt folosite ca ape de gură.

Sărurile cuaternare de amoniu

Sărurile cuaternare de amoniu au acțiune antimicrobiană, antimicotică şi virulicidă. Efectul bactericid se manifestă la concentrație de 1‰ - 1: 10.000 şi cel bacteriostatic la concentrația de 1: 100.000 -1:1.000.000.

Derivații prescrişi mai frecvent la preparatele bucofaringiene sunt: clorura de benzalconiu, clorura de cetilpiridiniu, bromura de cetrimoniu şi clorura de decualiniu. Sunt prelucrate sub diferitele forme farmaceutice, colutorii, ape de gură, spălături, comprimate de supt, comprimate care se dizolvă înainte de aplicarea locală etc.

• Clorura de cetilpiridiniu în conc. de 0,025 % cu solvent hidroalcoolic se foloseşte sub formă de gargarism, spălături bucale. Se poate asocia cu tatrazină, tampon fosfat, mentol, cloretonă, eugenol, când se obțin: colutorii sau inhalații.

• Clorura de decualiniu este foarte activă față de germenii gram pozitivi şi gram negativi din cavitatea bucală, faringe, fungi (Candida, Tricophyton).

Se prelucrează de obicei sub formă de colutoriu, gargarisme şi pulverizații; colutoriu 0,5 % în propilenglicol este deosebit de activ în stomatite, faringite, gingivite, angina catarală şi lacunară.

Floruri de amoniu cuaternar

Aceşti derivați prezintă următoarele avantaje:

• umectarea rapidă a smalțului şi distribuția în spațiile interdentare, datorită tensiunii superficiale;

• retenția de lungă durată în cavitatea bucală;

• inhibiția plăcii dentare.

Afinitatea pentru placa dentară este mai mare decât a fluorurilor anorganice, glicoliza aerobă şi anaerobă este inhibată mai puternic.

După un brevet francez (20) se pot folosi ca transportor de fluor, derivați ai piridinei sub formă de săruri de amoniu cuaternar.

În țara noastră, la Facultatea de Farmacie Bucureşti (18) s-au realizat şi experimentat clinic două fluoruri de amoniu cuaternar. Amestecul celor două fluoruri de diciclohexilamoniu şi trietanolamoniu este tensioactiv şi placofil (față de placa dentară) şi prezintă o bună aderență la emailul dentar. Soluția apoasă are pH 6-

6,5 şi este puternic lipsită de toxicitate. Reducerea incidenţei de apariţie a cariei este de aproximativ 5 ori.

Săruri de argint

Cel mai folosit este colargolul în conc.0,05 - 0,6 % şi mai nou argint tioglicerinsulfonat de sodiu 1,6 % în soluţii apoase, sub formă de badijonaje sau masaje în gingivite, stomatite, precum şi sub formă de pulverizaţii bucale.

Săruri de mercur

Dintre acestea, cităm fenoseptul şi timersalul cu utilizare mai largă în afecţiunile cavităţii bucale.

Ambele substanţe se prescriu sub formă de soluţii 1‰; 1-2 linguriţe din aceste soluţii se diluează cu 200-250 g apă şi se folosesc spălături bucale pentru efectele bactericide şi fungicide.

Derivaţi de chinolină

La preparatele farmaceutice bucale se folosesc în special: sulfatul de hidrochinolin potasiu şi clorchinaldolul (saprosan).

Au proprietăţi antibacteriene, antifungice şi dezodorizante. Pot fi prelucrate sub formă de colutoriu în conc. de 0,05 % sau gargarisme.

Antibiotice

• Penicilina

În anginele purulente cu streptococ hemolitic, penicilina este antibioticul de elecţie, sistemic şi în aplicaţii locale.

În majoritatea infecţiilor dentare uşoare şi medii, administrarea orală a penicilinei G este satisfăcătoare. Când germenii sunt penicilino-rezistenţi se administrează eritromicina, dicloxacilina sodică sub formă de colutorii apoase preparate cu derivaţi de celuloză pentru vâscozitate; preparatele au durată de activitate un timp limitat.

• Tetraciclina

Clorhidratul de oxitetraciclină 2 % dizolvat în solvent hidropropilenglicolic se administrează sub formă de pulverizaţii în: amigdalite, stomatite, faringite.

• Cloramfenicolul

Cloramfenicolul se prescrie rar în soluții bucale, datorită gustului său amar. În concentrație de 0,5 - 2 % se aduce cu ajutorul tamponului acid boric - borax sau a glicerinei când se administrează în leziuni inflamatorii şi ulcerații ale mucoasei bucale, în periodontite, gingivite, paradontoze, stomatita aftoasă şi fuzospiralară

• Neomicina

Sulfatul de neomicină poate fi prelucrat sub toate formele farmaceutice cu aplicație bucofaringiană, singur sau asociat cu anestezice, alte antiseptice, în concentrație care variază între 0,5 şi 2 %.

• Framicetina

Soluție apoasă de sulfat de framicetină 1-1,5 %, aplicată sub formă de colutoriu sau pulverizați, se prescrie în diferite infecții buco-faringiene.

Antibioticul se asociază frecvent cu antiinflamatoare, anestezice ş. a.

• Rifampicina

Sarea de sodiu a rifampicinei este solubilă în apă 1: 20 (13).

Soluțiile apoase cu ascorbat de sodiu ca antioxidant conservate sub azot îşi mențin activitatea minimum 60 zile la 37° C.

Rifampicina este activă față de bacteriile gram pozitive şi poate fi aplicată local în tratamentul unor infecții bucofaringiene.

Soluția apoasă se foloseşte sub formă de pulverizații în stomatite angine, faringite şi laringite.

Anestezice

Folosirea anestezicelor este necesară în cazuri de inflamații dureroase ale mucoasei bucofaringiene, lezări ale gingiei şi țesuturilor moi ale cavității bucale, greutate la înghițire, pregătirea locului pentru intervenții chirurgicale, tratament postoperatoriu sau urmare a unor cauterizări, cât şi în cazul numitelor dureri de dinți. Acestea din urmă pot fi provocate de diferite cauze ca: afecțiuni ale pulpei dentare, carii, fracturi ale dinților, abcese etc.

Anestezicele pot fi prelucrate în forme farmaceutice variate: soluții pentru gargară, spălături bucale, colutorii, pulverizații. Se pot folosi singure sau în asociere cu diferite substanțe antiseptice,

oxidante, antiinflamatoare. Astfel, alături de anestezice sunt prescrise uleiuri volatile, cloralhidrat săruri de arsen, zinc, cupru, săruri cuaternare de amoniu, sulfamide antibiotice ş. a.

Concentraţiile optim terapeutice sunt: clorhidratul de tetracaină 0,5 2%, clorhidratul de cocaină 0,5 - 1%, anestezina 1-2%, xilina 2-4% pantocaina 0,5-2%.

Antiinflamatoare

Majoritatea afecţiunilor bucofaringiene sunt instituite de inflamarea locală a regiunilor afectate, ceea ce necesită asocierea la medicaţia specifică şi a unor medicamente antiinflamatoare. Mai frecvent se foloseşte uleiul eteric din florile de muşeţel, folosit sub formă de soluţie extractivă, apoasă sau preparatul industriei noastre, Romazulan, sub formă de gargară spălături bucale sau inhalaţii.

Derivaţii cortizonici au efecte antiinflamatoare remarcabile. Se folosesc sub formă de suspensii, în apă sau glicerină, derivaţii insolubili; acetat de hidrocortizon, dexametazon, triamcinolon acetonid şi sub formă de soluţii următorii derivaţi solubili: succinat de hidrocortizon şi sodiu, fosfat de dexametazon şi sodiu, fosfat de betametazon şi sodiu, sub diferite forme farmaceutice bucale în concentraţii care variază între 0,1-1 %.

Formele farmaceutice cu derivaţii cortizonici sunt indicate îndeosebi în ulceraţiile aftoase ale cavităţii bucale ca şi în faringite şi laringite cronice hiperplastice, herpes labial stomatite aftoase.

Vitamine

Preparatele farmaceutice folosite local în afecţiunile bucofaringiene conţin adesea vitamine hidrosolubile sau liposolubile, în special vitamina A şi vitaminele din grupul B (B_6, B_{12}).

Vitaminele sunt prescrise sub formă de: instilaţii nazale, colutorii în special ale gingiilor sau ca ape de gură.

Vitamina B_{12} se prelucrează în concentraţie de 0,001 g % alături de tartrat de sodiu şi potasiu, dizolvate în apă distilată, care se administrează sub formă de apă de gură.

15.1.1.1. Alte ingrediente cu activitate terapeutică

Acidul tanic

Acidul tanic se folosește ca astringent pentru mucoasa faringiană sub formă de colutoriu sau gargarisme.

B. P. C. (3) și D. P. F (9) prevăd o formulare de colutoriu cu acid tanic 15 % în glicerină cu aplicații în inflamații ale gingiilor.

Acidul tanic asociat cu benzoat de sodiu, dietilftalat, dizolvate în amestec hidroalcoolic, dă bune rezultate în ulcerele bucale.

B. P. C. (1949) prevede o apă de gură cu acid tanic 1,5 %.

Fluoruri

Fluorura de sodiu se folosește pentru profilaxia cariilor dentare, acolo unde aportul natural de fluor din apa de băut și alimente este scăzut. Acest compus face dentina și emailul de pe dinți mai rezistente la acizi.

Profilactic se utilizează soluția apoasă 2 % fluorură de sodiu prin aplicație locală. Soluția se folosește de 2 - 4 ori la interval de mai multe zile, în perioada erupției dentare. La adulți se aplică o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni, la interval de 3 ani.

Fluorura stanoasă se aplică de asemenea pe dinți sub formă de soluție 8 % (12). Aplicarea se repetă la 6-12 luni. Este deosebit de eficientă la copii în perioada erupției dentare. Soluția se prepară ex tempore; în procesul stocării, hidrolizează la Sn $(OH)_2$ sub formă de precipitat.

Compușii de zinc

Pentru aplicațiile bucofaringiene se utilizează: clorura de zinc, sulfatul de zinc, p-fenolsulfonatul de zinc, sarea de Zn a stravarsolului, clorofilă și sarcozinat de Zn; cu proprietăți astringente și dezodorizante.

Clorura de zinc se pulverizează în soluții apoase 5-20 % pentru aplicații gingivale. De asemenea, intră în formularea unor ape de gură oficinale (3); B. N. F. sub denumirea: Zinc sulfate and zinc chloride mouth - wash.

Derivatul Zn clorofilă manifestă proprietăți slab antiseptice, dar puternic cicatrizante, reface epiteliul mucoasei al acestei cavități în caz de ulcerații și diferite arsuri.

Clorhidratul de prometazină

Soluția de clorhidrat de prometazină (phenergan) în vehicul hidroglicerinat sub forma de colutoriu acționează ca un anestezic slab şi antiinflamator. Fenerganul manifestă şi o acțiune uşor antibiotică, nespecifică.

La formularea dentifricelor terapeutice se folosesc: uree, fosfat amoniacalbibazic, clorofilă cuprică, surcozinat de lauril sodic, dehidroacetat sodic, fosfați organici, EDTA, organopolisiloxani.

15.1.2. Vehicule utilizate la formularea soluțiilor cu aplicație bucofaringiană

Ca solvent al soluțiilor bucofaringiene este utilizat cel mai frecvent apa ca atare sau în asociere cu glicerina, alcool, glicoli, miere.

Atât alcoolul, cât şi glicerina nu vor depăşi proporția de 30-40 %.

Soluțiile extractive apoase (macerate, infuzii, decocturi) de muşețel, altea, salvia se folosesc singure sau ca vehicule pentru dizolvarea unor substanțe medicamentoase când soluțiile sunt utilizate sub formă de gargară sau badijonaj.

Infuzia de flori de muşețel acționează prin azulene şi glicozide cu proprietăți terapeutice spasmolitice, antialergice, bactericide şi stimulează epitelizarea.

Infuzia şi maceratul de foi şi rădăcină de altea conțin mucilagii cu proprietăți emoliente benefice în acțiunile mucoasei bucale.

Infuzia de foi de salvia, datorită uleiului volatil cu conținut de fuionă, terpene, borneol, are proprietăți astringente şi antiseptice.

La formularea apelor de gură, vehiculul este alcoolul ca atare, alcool de 50° - 80° cu sau fără adaus de glicerină. La acestea se mai poate folosi soluția izotonică de clorură de sodiu, cea hipertonică 2 % sau amestecul apă - alcool - glicerină.

La formularea şi realizarea colutorilor aplicate prin badijonare sau Pensulație se folosesc soluții apoase de macromolecule: derivați de celuloză, alcool polivinilic, polivinilpirolidonă în concentrație de 1 - 2 %.

La formularea gargarismelor nu se vor folosi ca vehicule

uleiurile vegetale sau soluțiile apoase vâscoase (mucilaginoase de origine naturală, semisintetică sau sintetică).

Alegerea vehiculului se face cu discernământ, ținând seama de locul de aplicare (mucoasa bucală, faringiană, gingii sau dentar) de natura substanțelor active ce urmează să fie aduse în soluție și de forma farmaceutică (colutoriu, pulverizație, spălătură ş. a.).

15.2. Condiționarea soluțiilor pentru administrare bucofaringiană

Soluțiile pentru administrare bucofaringiană se condiționează în flacoane de capacitate corespunzătoare, pline, bine închise. Când este cazul, se vor folosi flacoane colorate.

Soluțiile de fluoruri se condiționează în flacoane de material plastic.

Eticheta acestor soluții se face cu mențiunea „extern" cu specificarea modului de diluare a soluțiilor, dacă se eliberează în formă concentrată, şi a modului detaliat de administrare.

15.3. Exemple de soluții pentru aplicare bucofaringiană realizate de industria noastră de medicamente (17)

Aftolizol

Soluție care conține extract de petale de trandafir şi miere de albine. Preparatul manifestă acțiune antiinflamatoare, antiseptică şi trofic bucal; se foloseşte ca medicație adjuvantă în afte bucale şi stomatite de diverse cauze. Preparatul se menține în contact cu întreaga mucoasă bucală.

Codecam

Soluția apoasă de clorură de decualiniu este condiționată în flacon presurizat.

Preparatul este antiseptic bucofaringian eficace față de majoritatea bacteriilor gram pozitive şi gram negative, treponema

Vincenti, Candida albicanus.

Este indicat în tratamentul diferitelor infecții buco-faringiene: amigdalite, stomatite, gingivită ulceroasă, angină Vincent, candidoză bucală, profilactic după amigdalectomie și după extracții dentare.

Romazulan

Soluție care conține extract de Chamomilla, oleu de Chamomilla și tween cu rol de solubilizant în apă. Are acțiune antiinflamatoare și slab antiseptic bucal.

Se folosește diluat 1 % sub formă de gargară, inhalații, spălături orale.

Ticiverol

Extract hidroalcoolic din herba Serpylii, folium Menthae, flores Chamomillae, Rhizoma Geii și herba Dracocephali.

Este un antiseptic, antiinflamator, cicatrizant.

Este indicat în: stomatite, faringite și afecțiuni de vecinătate după extracții dentare și amigdalectomie. Se folosește sub formă de gargară.

Soluție contra aftelor bucale

Soluția conține dezinfectant cationic, fenosept, formol, lidocaină, glicerină și alcool etilic. Are efect antiseptic și hipoestaziant local pentru mucoasa bucală. Este indicat în aftele bucale de diferite etiologii, stomatite. Soluția se administrează prin badijonare. Nu se folosește la copii mici.

15.4. Aspecte biofarmaceutice și farmacocinetice ale soluțiilor medicamentoase pentru aplicație buco-faringiană

15.4.1. Date anatomofiziologice selective ale cavității buco-faringiene

Cavitatea bucală

Este primul segment al tubului digestiv și comunică cu

exteriorul prin orificiul bucal, iar cu interiorul prin faringe.

Anatomic, cavitatea bucală cuprinde: buzele, regiunea gingivodentară, regiunea palatină, planşeul bucal şi limba.

Este o regiune anatomică complexă care îndeplineşte multiple funcţii: digestivă, fonatorie, respiratorie, în mimică şi limbajul articulat. Cavitatea bucală este căptuşită de o mucoasă netedă, roză, strălucitoare, cu o bogată vascularizaţie şi inervaţie. Din punct de vedere histologic, este formată dintr-un epiteliu pavimentos şi un corion în grosimea căruia sunt glande secretoare.

Gingiile în număr de 2, inferioară şi superioară, prezintă pe marginea liberă orificiile dentare. Regiunea gingivodentară este acoperită de mucoasa gingivală rezistentă şi aderentă la periost.

Regiunea palatină, formată din bolta palatină şi vălul palatului, constituie partea superioară a cavităţii bucale.

Limba este o masă musculară acoperită de o mucoasă linguală groasă şi aderentă la stratul muscular; pe suprafaţa superioară netedă şi subţire pe faţa inferioară, în epiteliul mucoasei limbii sunt papilele gustative.

Glandele salivare sunt intrinseci, aşezate în grosimea mucoasei şi glande individualizate anatomic: submaxilare, sublinguale şi parotide. Din activitatea lor rezultă saliva.

Saliva umană, secretată în 24 h, variază între 1000 şi 1500 ml. în compoziţia salivei intră 95,5 % apă şi 0,5 % diferite componente: clorură de sodiu, clorură de potasiu, bicarbonat de sodiu, fosfat de sodiu, carbonat şi fosfat de calciu, sulfocianură de potasiu, gaze (O_2, CO_2 N_2). substanţe organice: ptialină, amilază salivară, uree, acid uric, creatinină, aminoacizi, mucină, lizozim, serumalbumine, serumglobine.

Saliva are calităţi de tamponare excelente, după câteva minute se restabileşte pH-ul normal, chiar după introducerea de lichide acide sau alcaline.

Un pH salivar crescut şi o salivă bogată în mucină favorizează depunerea de tartru dentar (săruri de calciu ale unor substanţe organice).

Lizozimul este o enzimă cu acţiune bactericidă acţionând asupra stafilococilor, streptococilor, meningococilor şi a altor microorganisme.

pH-ul secreţiei salivare este uşor acid, cuprins între 6,35 - 6,85; este dependent şi de pH-ul sângelui (acidoze, alcaloze).

În condiţii normale, mucoasa bucală se află în contact permanent cu o floră microbiană saprofită. Deşi, este o regiune expusă la multiple iritaţii exogene de ordin mecanic, toxic, chimic, mucoasa bucală prezintă o mare rezistenţă atât mecanică, cât şi antimicrobiană.

Faringele

Este un conduct musculo-fibros, situat vertical, înaintea coloanei vertebrale, înapoia foselor nazale, a cavităţii bucale şi a laringelui.

Prin intermediul faringelui fosele nazale comunică cu laringele, alcătuind calea respiratorie, iar cavitatea bucală comunică cu esofagul, formând calea digestivă.

Faringele cuprinde 3 porţiuni: o parte superioară (nazofaringele), o parte mijlocie (bucofaringele) şi o parte inferioară (laringofaringele). Mucoasa faringiană este prelungirea mucoasei nazale şi a cavităţii bucale. Ea este acoperită de un epiteliu ciliat, asemănător cu cel al mucoasei nazale. În celelalte părţi ale faringelui epiteliul este pavimentos şi neciliat. Sub epiteliu, se află un strat format din ţesut conjunctiv. Acesta conţine pe toată întinderea lui glande mucipare şi mixte şi un mare număr de foliculi limfatici. Faringele iau parte la funcţia respiratorie, digestivă şi cea fonatorie.

El are şi o funcţie de apărare a organismului prin matitatea sa şi sensibilitatea mucoasei, ceea ce permite expulzarea oricărui corp străin de organism, la acest nivel.

Mucoasa faringelui este bogat vascularizată, ceea ce conduce la ideea unei bune absorbţii a substanţelor medicamentoase cu care vine în contact. Mucusul care acoperă toată mucoasa faringiană are rol de apărare, fiind antiseptic şi neutralizant (14). Acest mucus dispare în faringite.

Dinţii

Un dinte este format din coroană, gât şi rădăcina. Coroana este porţiunea care depăşeşte gingia, rădăcina este implantată în alveola maxilarului, iar gâtul este porţiunea între coroană şi rădăcină. Partea tare a dintelui este compusă din 3 feluri de ţesuturi: smalţ,

dentina şi cimentul. Cavitatea care ocupă centrul dintelui este umplută cu o substanţă moale, numită pulpă, alcătuită din fibre şi ţesut conjunctiv şi o matrice gelatinoasă în care pătrund nervii şi vasele sanguine. Sărurile de calciu care constituie cea mai mare parte a ţesutului dentar sunt solubile în mediu acid. O creştere a acidităţii salivei ar putea favoriza decalcifierea dinţilor şi se creează posibilitatea invadării de microorganisme.

Un alt factor cariogen îl constituie descompunerea microbiană a alimentelor de natură glucidică cu producerea de acid lactic. De asemenea, o cantitate mare de mucină în salivă predispune la carii deoarece vâscozitatea salivei impietează rolul ei de curăţire şi facilitează dezvoltarea microorganismelor. De asemenea, structura dentiţiei sau carenţe în regimul alimentar pot juca un rol în producerea cariilor.

15.4.2. Biodisponibilitatea soluţiilor medicamentoase cu aplicaţie bucofaringiană

Gargarismele au efect terapeutic asupra unei părţi reduse a faringelui. Soluţia ajunge rareori în bucofaringe sau rinofaringe. În afecţiunile laringiene efectele gargarismelor sunt şi mai slabe. De aceea gargarismele se recomandă în general în afecţiunile vălului, ale amigdalelor palatine şi ale stâlpilor amigdalieni.

Gargarismele au o acţiune dezinfectantă şi mecanică, pentru că lichidul spală şi detaşează false membrane sau depozite, şi o acţiune de umezire a mucoasei uscate prin provocarea unei hipersalivaţii în urma contracţiei şi mişcării mai accentuate a muşchilor faringieni. Prin această acţiune se micşorează senzaţia de uscăciune şi fetiditate din gură, în unele afecţiuni patologice. În faringitele congestive se recomandă să se evite abuzul de gargarisme pentru a accentua hiperemia. De asemenea, în angine, sunt contraindicate gargarismele deoarece se preferă o imobilizare, o liniştire şi nu o iritare a faringelui.

Spălăturile bucale urmăresc reducerea concentraţiei bacteriene la nivelul cavităţii şi a mirosului fetid. Efectul este însă, adesea, de scurtă durată. Numărul de germeni revenind la valoarea iniţială după circa 30 minute de la efectuarea spălăturii. S-a urmărit

activitatea antibacteriană selectivă a unor spălături bucale, cât şi incidenţa streptococilor, stafilococilor, a bacteriilor fuziforme şi a lactobacililor (15). Datele experimentale obţinute au arătat că spălăturile bucale reduc semnificativ numărul total de germeni din gură, acţionează selectiv faţă de diferiţi germeni în funcţie de substanţele antibacteriene folosite, dar nu pot îndepărta toţi germenii.

Duşurile bucofaringiene au rol antiseptic şi de curăţire.

Acestea se aplică la indivizii slăbiţi la care nu pot fi aplicate gargarismele.

Duşurile faringiene mai sunt folosite pentru a pregăti interiorul gâtului pentru operaţii sau pentru a-l curăţa în cazuri de supurare. Pentru aplicarea duşurilor se folosesc seringi speciale cu pară sau irigatoare aşezate la 30 cm deasupra capului, lichidul fiind introdus pe cale nazală sau direct pe cale bucală.

Colutoriile se aplică prin badijonare cu ajutorul unui dispozitiv port-vată drept sau curb, la capătul căruia se înfăşoară puţină vată care se îmbibă cu soluţia medicamentoasă.

În inflamaţiile circumscrise sau ulceraţii se fac atingeri ale regiunilor respective cu tamponul îmbibat în soluţii cauterizante de: acid cromic, azotat de argint, acid tricloracetic, acid lactic de diferite concentraţii. Administrarea colutoriilor se face la intervale scurte de timp pentru a menţine o concentraţie cât mai ridicată a medicamentelor la locul de aplicare. Aceasta este necesar, în general, pentru administrarea locală bucofaringiană, întrucât medicamentul este îndepărtat de secreţiile mucoasei şi de mişcările ciliare în regiunile în care există cili vibratili.

Îndepărtarea medicamentului este în legătură şi cu poziţia corpului la administrare, acţiunea fiind de durată mai scurtă în poziţie verticală.

Instilaţiile nazale limitante. În acest caz se recurge la introducerea medicamentelor lichide în faringe pe cale nazală cu ajutorul unei pipete sau instilator, după evacuarea conţinutului foselor nazale prin suflarea corectă a nasului.

Inhalaţiile - prin definiţia U. S. P (2) - „sunt soluţii administrate pe cale respiratorie nazală sau bucală pentru un efect local sau sistemic"; se apreciază că prin această formă farmaceutică se realizează o bună biodisponibilitate topică şi de absorbţie.

În cazul inhalațiilor cu vapori de apă, inhalarea vaporilor ce au antrenat substanța activă se face atât prin nas, cât şi prin gură. În acest caz, faringele beneficiază mai mult de acțiunea medicamentelor decât în cazul gargarismelor sau spălăturilor bucofaringiene, întrucât vaporii medicamentoşi pătrund în toate anfractuozitățile acestuia.

Bolnavul stă aplecat cu fața deasupra vasului cu apă fierbinte în care s-a pus medicamentul, fără să se acopere pe cap. Se poate repeta de 3-4 ori pe zi. După inhalație, bolnavul trebuie să evite frigul timp de 1 oră.

În cadrul medicamentelor pentru regiunea gingivodentară intră soluțiile anestezice locale, analgezice şi dezinfectante.

Gingia tolerează bine soluții apoase, hidroalcoolice sau glicerinate cu clorură sau sulfat de zinc, benzocaină, cloretonă, ulei de cuişoare, tinctură de aconit, tinctură de iod, unele antibiotice.

Anestezia superficială a gingiei se execută înainte de injecția pentru anestezia locală, când soluțiile de benzocaină sau tetracaină în propilenglicol sunt bine tolerate şi deosebit de eficiente. Reacțiile de sensibilizare la anestezicele locale sunt mai rare în stomatologie (16). Folosirea antibioticelor în stomatologie sub formă topică este limitată datorită reacțiilor de sensibilizare şi datorită infecțiilor fungice care apar post-tratament, mai ales la antibiotice cu spectru larg.

Aplicarea tampoanelor de vată îmbibate în soluții analgetice în cavitatea dentară trebuie executată cu discernământ, selectiv şi specific; în caz contrar pot provoca afecțiuni ale gingiilor cu complicații mai mari decât durerea inițială.

Pentru tratamentul infecțiilor rădăcinii de canal a dintelui se folosesc soluții de azotat de argint amoniacal care este redus la argint metalic. Pentru sterilizarea interiorului dintelui înainte de obturare se mai folosesc: creozot, gudron, timol, clorură de benzalconiu etc.

15.4.3 Date farmacocinetice ale medicamentelor la nivelul cavității bucale

Metabolizarea medicamentelor în cavitatea bucală, ca şi căile metabolice par similare celor găsite în ficat. Metabolizările locale ale medicamentelor pot juca un rol în etiologia variatelor maladii periodontale şi sunt determinate de sistemul NADPH-cit. P-450.

Căile cele mai comune observate sunt hidroxilarea şi N-demetilarea, ca de exemplu în cazul aminofenazonei, fenitoinei, tripelenaminei. Astfel, fenitoina prin administrare cronică la epileptici determină hipertrofia gingiei. Gingia este influenţată şi de modificările fiziologice în echilibru hormonal (pubertate, sarcină, preparate hormonale, ca de exemplu contraceptivele orale). Reacţia inflamatorie pare să fie însoţită de o producere excesivă de hormoni sexuali şi postaglandine (21).

Gingia conţine enzime capabile de a metaboliza hormoni sexuali normali. Gingia inflamată pare să aibă o activitate metabolică mărită, conducând la metaboliţi mai activi biologici (de exemplu acetatul de medroxiprogesteron). Unele enzime au o înaltă activitate şi sunt implicate în sinteza şi metabolismul prostaglandinelor (acumulare excesivă de acid 12-hidroxiarahidonic şi prostaglandina PGE; acestea sunt implicate în inflamarea gingivală, durere şi resorbţia osului). La femeia gravidă inflamarea locală se poate explica prin conversia estronei la estradiol şi mărirea sintezei de PGE_2 prin estradiol în ţesutul gingival. Orice modificare a nivelului hormonului în sânge se reflectă şi la nivelul salivar.

Nitratreductaza microbiană din salivă este responsabilă pentru conţinutul ridicat de nitrit până la 200 mg/1. Ca urmare a acestui fapt în cazul administrării orale a unor medicamente (de exemplu aminofenazona, piperazina, tetraciclina), se pot forma nitrozamine cancerigene. Nitrozaminele provin din medicamente cu grupare aminosecundară sau terţiară: rata formării este determinată de bazicitatea medicamentului (pK_a) şi de condiţiile de reacţie.

Bibliografie

1. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X, Ed. Medicală, Bucureşti 1993.
2. x x x United State Pharmacopeia XII, 1990.
3. x x x Brittish Pharmacopeia, 1993.
4. x x x *F. Jugoslavica* (citat de 7).
5. x x x *Ph. Franç.*, Ed. VIII, IX, 1956, 1976, Ed. X, 1990.
6. Stănescu V., *Comprimate farmaceutice,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1972, 201.
7. Kedvessy G., *Tehnologia farmaceutică,* Ed. Medic. Budapesta, II, 1976, pag.262.
8. Schimmel Briefs, *Brit. Dent,* J.1961, 2,311.
9. xxx Dental Practitioners Formalary, 1971.
10. Dickstein N., *Clin. Pediat.,* 1964, 3,485.
11. Levy C. şi colab., *Drug. Stand,* 1960, 28,129.
12. A. D. T. *Accepted Dental Therapeutics,* published bythe American Dental Association 1969, 70,249.
13. Stănescu V., Brăileanu Cl., Raisa Motocescu *Practica farmaceutică,* Bucureşti, Ed. Medicală, 1974, 3-71.
14. Costinescu N., Gârbea St. *Otorino-laringologie* vol. I. Ed. Med. Bucureşti, 1964.
15. Ostrolenk M., Weiss V. *J. Amer, Pharm. Assoc., Sci.,* Ed.1959, 48,219.
16. Monhein M., J. Oral Surg., 1957, 15,289.
17. x x x *Agenda medicală,* 1993 - 1994, Ed. Medicală, Bucureşti,1993, *Agenda medicală* '95.
18. Iovu M., *Gazeta farmaciştilor,* România, Ianuarie-iunie,1993.
19. x x x Brevet SUA 30 83 143/1963
20. x x x Brevet Franța 237632/1975
21. Rao G. S., Pharm. Intern.1983, 4,5, 103-106

Capitolul 16
SOLUȚII PENTRU MEDICAȚIA VULVO-VAGINALĂ

Soluțiile pentru medicația vulvo-vaginală se referă la medicația strict locală a aparatului genital feminin, care se adresează în mod deosebit tratării vulvei, vaginului şi a colului uterin (1).

Tratamentul local al afecțiunilor aparatului genital feminin presupune, în funcție de locul de acțiune şi de forma farmaceutică folosită, o serie de tehnici speciale de aplicare .a medicamentelor fluide, determinând fiecare pseudoforme farmaceutice cu diferite denumiri, oficinalizate de diverse farmacopei.

Sub aspectul gradului de dispersie pot fi: soluții moleculare, emulsii şi suspensii.

După forma sub care se realizează şi se administrează pot fi: badijonări sau pensulații, pulverizații ale soluțiilor ca atare sau prin intermediul unui gaz propulsor, comprese sau pansamente, tampoane, spălături sau irigații, cauterizări.

Badijonările sau pensulațiile constau în ungerea suprafețelor lezate (vulvă, vagin, col uterin) cu soluții medicamentoase după o prealabilă spălare şi uscare cu tampoane de tifon a locului respectiv. Pentru acestea, B. P. C. (2) prevede o monografie de generalități, intitulată „Paints", arătând că sunt preparate lichide destinate a fi aplicate pe piele sau mucoase. Conțin obişnuit substanțe antiseptice, astringente, caustice sau analgezice.

Compresele sau pansamentele vulvo-vaginale sunt soluțiile medicamentoase care se îmbibă pe tifon şi se aplică sub formă de compresă, pansament sau tampon medicamentos. Pansamentele aplicate endovaginal se mai numesc şi tampoane vaginale.

Spălături sau irigații. B. P. C. (2) prevede o monografie intitulată: „Irigation" și definește irigațiile ca fiind soluții folosite pentru uz vaginal sau dușuri uretrale, putând avea acțiune antiseptică, astringentă sau calmantă. Soluțiile medicamentoase se administrează prin spălare cu ajutorul irigatoarelor sub presiune mai mult sau mai puțin ridicată, când soluția medicamentoasă este obligată să curgă prin regiunea lezată (vulvară sau vaginală). Instrumentarul folosit la aplicarea spălăturii trebuie să fie steril. Unii autori recomandă că și soluțiile utilizate pentru spălături vaginale, trebuie să fie sterile.

Aerosolii presurizați sunt în fapt soluții farmaceutice lichide condiționate în flacoane sub presiune, care se aplică vaginal cu ajutorul unor canule vaginale adaptate la vasul de condiționare.

Cauterizările se efectuează în bolile ulcerative ale vulvei, vaginului și colului uterin, cu ajutorul agenților fizici sau chimici. Obișnuit, cauterizarea urmează unei spălături locale cu substanțe antiseptice (tinctură de iod diluată cu apă 1:1).

Băile medicamentoase pot fi generale sau locale (băi de șezut) și pot influența pozitiv multe afecțiuni ale aparatului genital feminin. Pot fi băi efectuate cu soluții apoase medicamentoase (antiseptice, emoliente) și băi cu ape minerale (balneoterapie).

16.1. Prepararea soluțiilor farmaceutice cu aplicație endovaginală

Soluțiile sunt obținute prin dizolvarea în apă sau alt solvent a substanțelor active.

B. P. C. (2) prevede la monografia „Irrigation" ca tehnică de obținere a irigațiilor, prepararea la nevoie, înainte de folosire, a soluțiilor prin dizolvarea medicamentului în volumul de apă cerut sau prin diluarea unei soluții concentrate.

În anumite cazuri (1) se recomandă folosirea de soluții sterile pentru irigarea vaginului. În acest caz se sterilizează soluțiile cu o metodă adecvată, în funcție de stabilitatea substanțelor active.

16.1.1. Substanțe medicamentoase active utilizate în formularea soluțiilor cu aplicație vulvo-vaginală

Antiinfecțioase oxidante

• Permanganat de potasiu

Permanganatul de potasiu este folosit sub formă de soluții apoase 0,25 % pentru spălături vaginale, pentru proprietățile dezinfectante, dezodorizante și astringente. Soluțiile vor trebui să fie fără cristale nedizolvate; deoarece pot provoca ulcerații, hemoragii vaginale, arsuri corozive, acțiune abortivă.

• Perborat de sodiu

Este folosit pentru acțiunea antiseptică, dezodorizantă, în spălături vaginale cu concentrație de 0,2 - 0,5 %. Se poate asocia cu: borax, bicarbonat de Na.

• Percarbonat de sodiu

Se prelucrează sub formă de pulbere în concentrație de 0,15 % care se dizolvă în apă înainte de întrebuințare.

• Persulfat de sodiu

Se prepară sub formă de soluție concentrată asociat cu acid boric, sulfat de zinc, în concentrație de 3 %. Se diluează cu apă de 10 ori, pentru spălături vaginale.

• Cloramina

Se prelucrează sub formă de comprimate efervescente care se dizolvă la nevoie. Un comprimat conține 0,02 g cloramină care se dizolvă la 1 l de apă.

• Iod și derivați

Tinctura de iod (F. R. X) (3) diluată 1: 1 se folosește pentru dezinfectarea colului uterin înainte de cauterizări, în cervicite.

Complexul Polividonă - iod se folosește sub formă de soluții pentru spălături vaginale, 1 %.

Gershenfeld (4) a găsit activ derivatul iodat față de Bacilus subtilis, Staphylococcus „aureus, Streptococcus pyogenes, Haemophilus vaginalis și Candida albicans, obținând distrugerea sporilor în intervalul 30-90 secunde.

Fenoli

Crezolul în soluție preparată sub denumirea de Lizol se folosește ca dezinfectant în spălături vaginale.

Cloroxilenolul se folosește ca antiseptic în spălături vaginale. Soluția oficinală 0,5 % este prevăzută de B. P. C. (2) și B. N. F (5), diluată în proporție de 2 %cu apă este indicată în irigații vaginale.

Coloranți

Cristal violet în concentrație 2 % într-un sistem apă-alcool este activ în intertrigo vulvar.

Clorhidratul de acriflavină se prescrie sub formă de soluții pentru spălături vaginale în concentrație de 0,1 % în apă, pentru efectele antimicrobiene și antiparazitare.

Săruri cuaternare de amoniu

Sărurile cuaternare de amoniu se folosesc sub formă de soluții în spălături vaginale. Se folosesc următoarele concentrații (optime terapeutic: clorura de benzalconiu 0,05 - 0,10 %, clorura de cetil piridiniu 0,01 - 0,02 1%, clorura de octofoniu 0,5 - 1 % și clorura de decualiniu 0,25 %.

Compuși ai unor metale

• Soluțiile de azotat de argint 1 % sau argirol 10 % sunt utilizate pentru badijonaj în intertrigo vulvar.

• Compușii de mercur: soluția de clorură mercurică 0,001 % se folosește sub formă de soluții pentru spălături vaginale 0,1 % în vaginite Tricomoniazice și moniliazice.

Hidrargafenul (fenilmercur 2,2' - dinaftilmetan - 3,3' - disulfonat) în concentrație de 0,1 % are acțiune antibacteriană și antifugică și este folosit în herpesul genital (6).

• Dintre compușii de zinc se folosesc clorura și sulfatul de zinc. B. P. C.2) și B. N. F (5) prevăd irigații cu soluții 1 % sulfat de zinc. Sulfatul și clorura de zinc pot fi asociate cu borax, clorură de aluminiu, sulfat de cupru, enol sub formă de soluții vaginale utile în metroanexite și în vaginitele cu trichomonas și levuri.

Compuși de aluminiu

Sulfatul de aluminiu 1 % sau acetotartratul de aluminiu 3 %

se asociază adesea cu acid boric, borax, sulfat de zinc şi se realizează soluţii vaginale antiseptice şi astringente.

Sulfamide

Sulfamidele sunt prescrise singure sau asociate în tratamentul vaginal sub formă de soluţii în spălături sau spray.

Mai frecvent sunt prescrise: sulfacetamida sodică şi sulfamerazina în concentraţie de 3-5% sub formă de badijonaj.

Sunt deosebit de eficiente în cervicite, vulvovaginite.

Antibiotice

Utilizarea locală a antibioticelor în ginecologie s-a dovedit a fi de un real folos alături de tratamentul general antiinfecţios. Majoritatea antibioticelor folosite în antibioterapia generală pot fi folosite şi local. De tratamentul local beneficiază în mod deosebit infecţiile şi inflamaţiile acute şi subacute ale vulvei, vaginului şi colului uterin când acestea sunt determinate de germeni sensibili la antibiotice.

Formele farmaceutice sub care se prelucrează antibioticele sunt adecvate tratamentului local.

Antibioticele sunt asociate de cele mai multe ori între ele sau cu alte substanţe antiinfecţioase, antiinflamatoare, hormoni, vitamine, enzime etc.

• Cloramfenicolul

Cloramfenicolul hemisuccinat sodiu poate fi prescris în soluţii apoase 1-2 % sub formă de badijonaje vulvo-vaginale.

Cloramfenicolul în asociere cu tamponul acid boric - borax poate fi adus în soluţii în concentraţie de 0,5 - 2 % cu utilizare în vaginite, cervicite, infecţii ale colului, sensibile la acest antibiotic.

• Sulfatul de neomicină

Este folosit în tratamentul infecţiilor vaginale cu germeni sensibili la acest antibiotic şi rezistenţi la alte antibiotice.

Sulfatul de neomicină este uşor solubil în apă, stabil în limite largi de pH 2-9. Se poate asocia cu alte antibiotice, sulfamide, hormoni, anestezice, acidul lactic ş. a., utilizate în tratamentul local în ginecologie.

• Sulfatul de polimixină B (colistin)

Se foloseşte în tratamentul vaginitelor produse de microorganisme sensibile la colistin.

Antibioticul este solubil în apă 1: 2 cu pH 4-5,8 şi un spectru antibacterian asemănător sulfatului de polimixină B. Din soluţii apoase precipită la pH mai mare de 7,5 şi hidrolizează cu uşurinţă (7).

Soluţiile vaginale se vor prepara înainte de întrebuinţare.

• Tirotricina

Este un antibiotic folosit pentru aplicaţii locale. În ginecologie este utilizată sub formă de soluţii în propilenglicol deoarece este practic insolubil în apă şi solubilă 1: 15 în alcool, propilenglicol şi PEG.

Obişnuit se prepară soluţii în concentraţie 0,1 % în propilenglicol alături de clorură de decualiniu, succinat de hidrocortizon şi sodiu. Soluţia obişnuită se diluează înainte de întrebuinţare cu 500 ml apă şi se foloseşte pentru 1-2 spălături vaginale pe zi în vulvovaginite, micoză, tricomonază, monilia, excoriaţii şi ragade ale mucoasei vaginale.

Soluţiile se pot administra şi sub formă de spray pe mucoasa vaginală şi pe colul uterin. Este indicată în leucoree, vaginite bacteriene cu tricomonas, pentru prevenirea şi tratarea infecţiilor în chirurgia ginecologică.

• Sulfat de kanamicină

Se foloseşte în ginecologie sub formă de spălături vaginale apoase. Este solubil în apă 1: 8 cu pH 6-8,5.

Se folosesc soluţii 0,25 % pentru spălături vaginale care se păstrează la 2-10°C timp de 14 zile.

Alte substanţe antiinfecţioase

• Acid boric şi Boraxul

Ambele substanţe au acţiune antiseptică slabă şi sunt modificatoare de pH.

Acidul boric se prescrie în soluţii vaginale 0,2 % cel mai adesea asociat cu derivaţi de chinoleină, propionat de sodiu, antibiotice. Se poate prelucra şi sub formă de pulbere care se dizolvă înainte de întrebuinţare, în asociere cu: timol, alaun, fenosulfonat de zinc. Acestea se dizolvă în apă călduţă 1 lingură la 1 l apă şi se

folosește în spălături vaginale cu acțiune antiseptică.

Boraxul se prescrie în pulberi compuse cu alaun, sulfat de Zn, bicarbonat de sodiu care se dizolvă la 1 l apă și se folosește ca spălături în vulvite și vaginite. Pachetul cu pulbere poate conține borax între 2-3 g.

•Ihtiolul

Se prescrie sub formă de tampoane în cervicite și vaginite. Tampoanele se aplică după îmbibarea cu soluție glicerinată de ihtiol 5,10sau20%.

Polinosilin și nositiolin

Polinosilinul și nositiolinul au acțiune antibacteriană și antifungică. Se folosesc sub formă de soluții 2,5 % pentru spălături vaginale. La formulare se asociază uneori și clorhidrat de ametocaină.

Antimicotice

Ca urmare a utilizării antibioticelor cu spectru larg de acțiune se constată apariția micozelor vaginale, ceea ce impune folosirea substanțelor active antimicotice, singure sau în asociere cu alte substanțe active. De cele nai multe ori substanțele antimicotice au și acțiune antibacteriană și antitrichomonazică.

Se pot folosi soluții 1 % din unul din antimicoticele: clordantoin care este 5-(etilpentil)-3-(tricloromet iltio) hidantoină, clorfenezin și/sau fenticlor (8).

• Caprilatul de sodiu este solubil în apă și este foarte activ față de Candida folosit sub formă de soluții 5 % pentru spălături.

• Nifuroximul este 5 nitrofurfuraldehidă oximă; solubil în apă 1 %. Soluția se administrează sub formă de insuflații în tratamentul vaginitelor produse de Candida albicans și trichomonas vaginalis.

• Candicidina se poate folosi de asemenea în concentrație de 0,06 %, Haclimicina se poate folosi în concentrație de 150.000 Ul/ml.

Antitricomonazice

Vaginita tricomonazică este una din cele mai importante forme de vaginită. Agentul patogen este un protozoar flagelat numit

Trichomonas vaginalis. Localizarea principală este în vagin, dar deseori trece în uretră, în glandele Skene, glandele Bartholin şi mai rar în colul uterin. Această afecţiune se manifestă printr-o secreţie vaginală abundentă, de culoare alb-cenuşiu, foarte iritantă. Mucoasa vaginală este inflamată, roşie, sensibilă, dezeptilizată, cu eroziuni superficiale.

Protozoarul are nevoie de glicogen pe care-l găseşte în conţinutul vaginal; pH-ul favorabil dezvoltării lui este 5-6, mai ridicat faţă de pH-ul în care se dezvoltă b-Döderlein (pH = 3-4). O scădere a pH-ului sau o alcalinizare a conţinutului vaginal, imobilizează trichomonasul şi moare.

Spălăturile, instilaţiile şi badijonările cu soluţii medicamentoase sunt formele farmaceutice cele mai adecvate care asigură pătrunderea substanţelor active în toate cutele vaginului. Astfel se aplică preparate farmaceutice - cu antiseptice: săruri de mercur, de argint, hipocloriţi, criogenină, metronidazol ş. a.

La formularea acestor preparate, antitricomonazice se adaugă şi mijloace de corectare a fiziologiei vaginului: acidificarea mediului vaginal, suplimentarea glicogenului prin glucide (glucoză, lactoză).

Concentraţia în glicogen creşte şi prin administrarea locală şi parenterală a estrogenilor, glicogenul este facilitant dezvoltării b-Döderlein cu proprietăţi acidoformatoare.

• Metronidazolul

Metronidazolul este solubil în apă 1: 100 cu pH 6,7. Are acţiune antiprotozoare şi este activ faţă de Tricomonas vaginalis şi alte protozoare ca Eritamocha histolytica şi Giardia intestinalis. Este folosit în tricomoniazele genito-urinare ale bărbaţilor şi femeilor. Nu afectează flora normală acidifiantă vaginală şi nu are efect asupra speciilor de Candida. La femeile mai în vârstă este necesară asocierea unui tratament hormonal pentru a înlătura vaginita.

Se pot folosi spălături vaginale cu soluţii apoase de metronidazol care să completeze administrarea orală.

Aplicarea locală a soluţiilor de Nifuratel, derivat de oxazolidinonă, Nimorazol, derivat de etilmorfolină, dă rezultate de asemenea favorabile în diferite vaginite tricomoniazice.

• Picratul de argint

Este folosit sub formă de spălături vaginale în concentraţie

de 1 % cu eficiență față de tricomonas și candida.

• Acetarsolul

Acetarsolul este mai solubil în apă, la fierbere dând o soluție acidă.

Se folosește în tratamentul local al tricomonazei vaginale sub formă de tampoane.

• Glycobiarsol

Glycobiarsolul este bismuthyl -p-glycolamidophenlylarsenat, puțin solubil în apă. Se administrează sub formă de spălături în concentrație 0,5 % zilnic, timp de 14 zile.

• Furazolidona

Se prelucrează sub formă de suspensie 1 % cu pH 4,5 - 7 care se administrează prin badijonaj în tratamentul tricomonazelor și candidozelor vaginale.

Alte ingrediente care intră în formularea soluțiilor cu aplicație vaginală

Una din manifestările locale ale afecțiunilor aparatului genital feminin este și apariția inflamației la nivelul vulvei, vaginului, a colului uterin. Acestea pot fi cauzate de germeni patogeni, levuri, Trichomonas vaginalis. Alături de tratamentul antiinfecțios cauzal se va asocia și un tratament cu substanțe antiinflamatoare.

În inflamațiile vaginale este necesar să se refacă flora microbiană normală. Uneori, într-o inflamație ușoară sunt suficiente aplicările de antiseptice locale, care, distrugând germenii patogeni, inițiază o serie de procese ce readuc la normal biologia vaginului. În alte cazuri este necesară o acidifiere a mediului vaginal prin aplicarea de substanțe cu caracter acid cât și creșterea concentrației de glicogen din celulele epiteliale vaginale prin administrare locală sau generală de estrogeni.

Deci în tratamentul afecțiunilor vaginale se deosebesc 2 etape: în prima fază se utilizează chimioterapia, iar în a doua fază se aplică agenți pentru refacerea florei normale a vaginului. De aceea în ginecologie se mai prescriu și următoarele substanțe:

• Hidrați de carbon

Hidrații de carbon servesc ca mediu nutritiv pentru bacilii

Döderlein care produc acidul lactic de fermentaţie; acidul are rol în menţinerea florei normale vaginale şi de a inhiba dezvoltarea germenilor patogeni.

Dintre hidraţii de carbon se utilizează: lactoza, glucoza, zaharoza, amidon etc.

În unele cazuri de disbacterie vaginală se pot administra capsule ce conţin bacterii Döderlein vii, liofilizate într-un coloid de protecţie.

• Acidul lactic

Acidul lactic este produs de bacilul Döderlein. În lipsa naturală a lui, se aduce în preparatele ginecologice.

Acidul lactic sub formă de soluţie apoasă 0,5 - 2 % este folosit ca duş; vaginal în tratamentul leucoreei.

B. P. C. (1963) menţionează irigaţiile cu soluţie de acid lactic 0,63 %. Frecvent acidul lactic este prescris alături de clorofilă solubilă, glucoză, albastru de metilen în tratamentul leucoreei.

– Estrogeni

Estrogenii exercită o acţiune de inducere a proliferării şi producerii unei funcţii normale a mucoasei vaginale. Sub acţiunea hormonilor estrogeni are loc formarea intensivă de glicogen în mucoasa vaginală, glicogen care favorizează producerea de acid lactic pe cale naturală.

Se folosesc estrogenii naturali şi sintetici: sintofolin, etinilestradiol, dipropionat de dietilstilbestrol.

– Corticosteroizii

Corticoizii insolubili se prelucrează în suspensie, iar cei solubili se aduc în soluţie apoasă.

Se aplică în spălături endovaginale în cazuri de inflamaţii.

– Anticoncepţionale

Pentru acţiunea anticoncepţională se pot folosi local spălături vaginale cu soluţii de substanţe acide sau spermicide: acid citric, alaun, sulfat de chinină, acid tanic.

16.1.2. Vehicule utilizate la formularea soluţiilor farmaceutice cu aplicaţie vulvo - vaginală

La prepararea formelor farmaceutice pentru uz vulvo-vaginal

se vor alege vehicule adecvate administrării pe mucoase, care să permită o cedare ușoară a substanțelor medicamentoase și o dispersare omogenă pe toată suprafața lezată. În plus, acestea trebuie să permită o administrare comodă, să se mențină timp cât mai îndelungat în contact cu locul de aplicare și să nu pateze lenjeria.

Alegerea vehiculului trebuie să țină seama de natura substanței active și de anatomo-fiziologia locului de aplicare.

Soluțiile se obțin prin dizolvarea în apă sau în alt solvent al substanțelor active. Soluțiile apoase se folosesc sub formă de spălături sau dușuri vaginale, irigații vaginale, băi de șezut. Se vor prepara soluții concentrate pe care bolnavul le diluează înainte de întrebuințare.

B. P. (2) la monografia „Irrigation" prevede utilizarea apei ca vehicul.

Soluțiile în glicerină sau propilenglicol se folosesc sub formă de badijonări sau pensulații (9).

Uneori se folosesc și soluții cu vehicul uleios în special pentru organele genital externe, ca de exemplu soluția uleioasă de vitamina A în cazuri de ulcerații ale **vulvei** sau soluții de timol în ulei în actinomicoze.

16.2. Condiționarea soluțiilor medicamentoase cu aplicare vulvo-vaginală

Soluțiile medicamentoase tip spălături se păstrează în recipiente bine închise la loc răcoros, ferite de lumină dacă este cazul. Adesea, aceste preparate se condiționează în doze unitare folosind recipiente adecvate ca formă.

Soluțiile utilizate pentru badijonaje au vehicul vâscos, se eliberează în recipiente cu gât larg, bine închise, colorate dacă este necesar.

16.3. Soluții medicamentoase cu aplicații endovaginale realizate de industria noastră de medicamente (12)

Decaderm

Soluția apoasă conține 0,5 % clorură de decualiniu. Are acțiune antiseptică, antibacteriană și antifungică, este activ față de multe bacterii gram pozitive și gram negative, Treponema Vincenti, candida albicans și unele specii de Tricophyton.

Se administrează sub formă de irigații vaginale în vaginite moniliazice în tricomonazice.

Romazulan

Este o soluție extractivă apoasă care conține extract de Chamomilla, ulei de Chamomilla cu azulen 6 % și tween. Are acțiune antiinflamatoare și se administrează diluată 1 % sub formă de spălături vaginale.

Septovag

Reprezintă o irigație vaginală sub formă uscată. Se prezintă sub formă de pulbere care conține clorură de zinc și metenemină.

Este folosită pentru proprietățile antiseptice și astringente locale în vaginite nespecifice.

Se administrează sub formă de spălături vaginale după dizolvarea unui pachet de pulbere la 1-1,5 l apă.

Septozol

Soluția conține iod, nonilfenolpolietoxilat, alcool izopropilic și apă distilată. Iodoformul rezultat din complexarea iodului cu un surfactant neionic are acțiune antiseptică, dezinfectantă și de curățire (prin tensid). Se aplică, sub formă diluată 1 % în spălături vaginale.

16.4. Aspecte biofarmaceutice ale soluțiilor medicamentoase aplicate vulvo-vaginal

Aparatul genital feminin este compus din organele genitale

externe şi interne.

Totalitatea organelor genitale externe alcătuiesc vulva. Acestea prezintă o faţă externă cutanată şi o faţă internă ce are structura unei mucoase cu numeroase glande sebacee şi sudoripare, pH-ul mucoasei vulvei este alcalin. Organele genitale interne sunt: vaginul, trompele şi ovarele.

16.4.1. Date selective privind anatomia şi fiziologia vaginului

Vaginul este un conduct muculo-membranos extensibil şi elastic, de forma unui cilindru. Cavitatea vaginală este o cavitate virtuală, întrucât pereţii săi în stare de repaus vin în contact unul cu celălalt. Suprafaţa interioară prezintă pe toată întinderea o serie de pliuri transversale care pornesc de o parte şi de alta a unor coloane longitudinale situate în peretele anterior şi posterior al vaginului.

Peretele vaginal se compune structural din următoarele tunici: tunica medie musculară, tunica externă (adventicea).

Mucoasa vaginală este formată dintr-o stromă vascularizată şi un epiteliu. Epiteliu vaginal este pluristratificat şi prezintă modificări ciclice sub influenţa estrogenilor şi a progesteronului.

Înainte de pubertate şi după menopauză, epiteliul este subţire predominând celulele bazale şi parabazale când vaginul este mai uşor supus infecţiilor.

Epiteliul vaginal conţine mult glicogen ce apare în cantităţi mari în celulele superficiale. Cantitatea de glicogen creşte în timpul fazei estrogenice a ciclului, fiind abundent în timpul ovulaţiei.

Glicogenul este fermentat de bacterii care îl transformă în acid lactic necesar menţinerii unui anumit tip de floră bacteriană în vagin. Mucoasa vaginală este lipsită de glande şi nu are un produs activ de secreţie cu excepţia părţii superioare a vaginului (fornix) unde există rare glande de tip vaginal.

În condiţii normale epiteliul vaginal este lubrifiat de mucusul secretat de glandele colului uterin, de transsudatul provenit din vasele sanguine vaginale şi de prezenţa celulelor epiteliale descuamate.

În condiţii normale, la femeia adultă pH-ul fiziologic al

mediului vaginal este de 3,8 - 4,4 (11). Acest pH acid este datorat activităţii unui bacil voluminos gram pozitiv, bacilul Döderlein. Acesta este prezent în mod normal în cavitatea vaginală şi contribuie în cea mai mare măsură la autoapărarea aparatului genital faţă de diferite infecţii prin crearea unui pH acid impropriu dezvoltării majorităţii germenilor patogeni, în afara celor acidorezistenţi.

Deoarece conţinutul în glicogen al celulelor epiteliale depinde de impregnarea estrogenică, deci de funcţia ovariană, pH-ul variază cu vârsta. La naştere pH-ul vaginal este 5,3 - 7, vaginul noilor născute este steril, clar după 24 ore, datorită prezenţei bacililor Döderlein, se formează acid lactic şi pH-ul devine 4 - 4,5. Pe măsură ce se micşorează acţiunea hormonilor materni în a 12-a, a 14-a zi, dispar bacilii Döderlein şi pH-ul virează spre alcalin. În această perioadă până la pubertate, posibilitatea infecţiilor aparatului genital creşte. La pubertate apare glicogen în celulele epiteliale şi respectiv activitatea bacililor Döderlein care aduc pH-ul vaginal la valoarea acidă.

pH-ul vaginal este modificat spre alcalin în timpul menstrelor, imediat după naştere, cât şi după menopauză, odată cu dispariţia estrogenilor din sânge şi atrofierea activităţii ovariene. În aceste situaţii vaginul este mai uşor invadat de microorganisme patogene.

pH-ul vaginal este modificat şi în funcţie de stările patologice în majoritatea cazurilor virând spre domeniul alcalin. Astfel levurile şi Trichomonas vaginalis se dezvoltă la pH 5-6, mărind tendinţa pH-ului spre alcalinitate când se dezvoltă cu uşurinţă piococi (streptococi, stafilococi, bacili coli), pH-ul ridicându-se la 6-8.

Modificarea pH-ului alături de medicaţia tipic antiinfecţioasă este necesară pentru refacerea florei microbiene normale vaginale şi respectiv pentru vindecare.

La aplicarea medicamentelor endovaginal se va ţine seama totdeauna de variaţia pH-ului, de necesitatea menţinerii unor valori acide ale pH-ului vaginal.

Vascularizaţia vaginului este asigurată de ramura descendentă a arterei uterine, hemoroidală mijlocie şi arterele ruşinoase. Mucoasa vaginală fiind puternic vascularizată permite

unor substanțe medicamentoase aplicate endovaginal să fie resorbite pe cale venoasă și limfatică, ocolind bariera hepatică. Aceasta poate duce la o acțiune generală nedorită care în unele cazuri poate fi chiar dăunătoare.

16.4.2. Date selective privind biodisponibilitatea soluțiilor vulvo-vaginale

Tratamentul local al afecțiunilor aparatului genital feminin presupune, în funcție de locul de acțiune și de forma farmaceutică folosită, o serie de tehnici speciale de aplicare a soluțiilor farmaceutice.

• Badijonările sau pensulațiile se aplică după o prealabilă spălare și uscare cu tampoane de tifon a locului respectiv. În unele cazuri, după badijonare se lasă să se usuce stratul aplicat și se pudrează deasupra o pudră sicativă, antiseptică.

• Compresele sau pansamentele vulvo-vaginale se aplică pentru a prelungi timpul de contact al medicamentelor la locul de aplicare.

Uneori se aplică pansamente simple reci sau calde cu efecte favorabile în diferite afecțiuni. Astfel, în afecțiunile inflamatorii acute și subacute precum și în hemoragii sunt recomandate compresele reci cu efect calmant, decongestiv. În afecțiuni utero-ovariene se aplică comprese umede calde cu efect sedativ.

Compresele medicamentoase sunt pretabile la aplicarea pe organele genitale externe; se aplică sub formă de comprese reci care se schimbă de mai multe ori pe zi.

Pansamentele aplicate endovaginal se mai numesc și tampoane vaginale. Acestea pot influența favorabil atât afecțiunile locale ale vaginului și colului uterin, cât și unele afecțiuni ale uterului și organelor anexe.

Pansamentele vaginale nu se lasă pe loc mai mult de 48 ore. Uneori se folosesc tampoane vaginale ce constau dintr-o meșă lungă de tifon care se lasă pe loc timp de 1-3 zile. Procedeul se numește columnizare și este folosit în hemoragii uterine grave, cât și în stări inflamatorii și infecțioase. În aceste cazuri, tifonul este îmbibat în glicerină care are efecte pozitive anticongestive prin drenarea

secreţiilor abundente locale.

Spălăturile sau irigaţiile sunt recomandate în special pentru igiena intimă în cazuri în care este vorba de hipersecreţii cervicale şi vaginale. Soluţiile folosite pentru spălături trebuie să aibă temperatura corpului (37 -39" C); în unele cazuri se recomandă soluţii mai calde (48° C). Rolul irigaţiilor în terapie este din ce în ce mai contestat întrucât nu putem să ne aşteptăm la o acţiune netă din partea lor. De multe ori o spălătura vaginală poate precede aplicarea unui alt medicament local.

– Cauterizările se efectuează în bolile ulcerative ale vulvei, vaginului şi colului uterin cu ajutorul agenţilor fizici sau chimici. Obişnuit cauterizarea urmează unei aplicări locale.

– Băile generale cu ape sărate şi sulfuroase pot interveni în tulburările micţionale genitale.

Băile sărate locale produc o stimulare asupra circulaţiei în vasele organelor genitale, sunt rezolutive, favorizează resorbţia vechilor exudate, sporesc tonicitatea musculară genitală şi activează circulaţia în special la nivelul uterului şi anexelor.

Aerosolii presurizaţi asigură o bună repartiţie a substanţelor medicamentoase pe mucoasa vaginală. Alegerea celei mai adecvate forme farmaceutice pentru vehicularea substanţei active în tratarea afecţiunilor ginecologice reprezintă un factor deosebit de important în obţinerea răspunsului terapeutic. Această alegere se face ţinând seama de locul de aplicare, de natura afecţiunii, de faza şi forma clinică (acută, subacută, cronică), de scopul terapeutic urmărit.

Pentru afecţiunile vulvei se pretează soluţiile şi suspensiile medicamentoase, unguentele şi pudrele.

Pentru afecţiunile vaginului, colului uterin cât şi pentru tratamentul endovaginal al afecţiunilor uterului şi glandelor anexe sunt indicate soluţiile suspensiile, pudrele, supozitoarele, comprimatele, capsulele şi mai rar unguentele.

Bibliografie

1. Brăileanu Cl., *Îndreptar farmaceutic,* Ed. Med. Bucureşti, 1976.
2. x x x British Pharmacopeia, 1993.
3. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X. Ed. Medicală, Bucureşti, 1993.
4. Gerahenfeld *L., Am. J. Pharm.,* 1962, 134,78,278, 324.
5. x x x British National Formulary, 1960.
6. Hutfield D. C. *Brit. J. Vener. Dis.* 1962, 39, 181.
7. Ninger F. C., Schwartz S. : J. Am. Phar. Assoc, 1962, N. S,2, 215.
8. Whitehouse W. L., *Lancet*, 1962, 1,506.
9. Stănescu V., Brăileanu Cl., Motocescu Raisa, Proca Marieta *Practica farmaceutică,* Bucureşti, 1976, iulie, 3-45.
10. Dinculescu I., Onicescu D., Rimniceanu C. *Histologie* vol. II, Ed. Did. şi Ped., Bucureşti, 1970.
11. Vinti I., *Terapeutică ginecologică clinică,* Ed. Medicală, Bucureşti,1974.
12. xxx *Agenda Medicală.* Ed. Medicală Bucureşti, 1933 - 1994, *Agenda medicală,'95.*

Capitolul 17

SOLUȚII FARMACEUTICE UTILIZATE ÎN MEDICAȚIA URETRALĂ

Tratamentul afecțiunilor uretrale de natură antiinfecțioasă sau antiinflamatorie necesită vehicularea substanței active pe întreg canalul uretral cu menținerea acestuia la locul de aplicare timp suficient pentru a exercita acțiunea pe suprafața mucoasei sau în profunzimea acesteia (1).

Soluțiile uretrale sunt soluții medicamentoase care se introduc în uretră cu un injector sau cu sonde speciale'(seringi mari) în scop profilactic sau curativ. Mai sunt cunoscute sub denumirea de spălături uretrale sau irigații uretrale.

17.1. Formularea soluțiilor utilizate în medicația uretrală

Tratamentul afecțiunilor uretrale utilizează substanțe antiinfecțioase, antiinflamatoare, anestezice şi altele dependent de diagnosticul medical.

17.1.1. Substanțe active folosite preferențial în medicația uretrală

– Antibioticele, dependent de antibiogramă, pot fi folosite în concentrație de 0,5 - 1 % sub formă de soluții apoase, preparate extempore.

– Permanganatul de potasiu în soluție 1: 10.000 - 1: 5000 se folosește sub formă de spălături în tratamentul uretritelor.

– Permanganatul de zinc are aceeași acțiune antiseptică datorită proprietăților oxidante, dar este mai astringent și mai rapid redus.

N. F.1955 prevedea o formulă de irigații uretrale cu permanganat de zinc 0,076 %. La întrebuințare se diluează cu o cantitate egală de apă caldă.

– Persulfatul de sodiu.3 % în soluții care se diluează apoi în proporție de 3 linguriițe la 1 litru de apă, se folosește de asemenea în spălături uretrale.

– Cloramina T în soluție apoasă 0,2 - 0,5 % are acțiune antiseptică și se folosește în gonoree sub formă de spălături ale uretrei și vezicii urinare.

– Clorura de benzalconiu în concentrație de 0,005 % se folosește în irigații ale uretrei și ale vezicii urinare, iar soluția apoasă în concentrație de 0,0025 % se utilizează sub formă de spălături reținute ale vezicii urinare.

– Bromura de domifen în soluție apoasă de 0,02 % se folosește sub formă de spălături uretrale.

– Sărurile organomercuriale: azotatul de fenilmercur și mercuritiosalicilatul de sodiu se folosesc sub formă de soluții apoase în concentrație de 0,1 - 0,2 %, iar mercurocromul în soluție 1 % indicat în tratamentul infecțiilor urinare.

– Clorhexidina este un puternic antiseptic al căilor uretrale (2). Soluția în glicerină 0,05 % este eficientă în dezinfecția uretrală, iar în soluția apoasă 0,02 % este utilizată în dezinfecția vezicii urinare (2).

Gluconatul de clorhexidină sub formă de soluție apoasă 0,1 %, sterilizată la autoclav, este oficinalizată ca un exemplu de irigație uretrală de către A. P. F. (3).

– Noxitiolinul este un antiinfecțios al vezicii urinare.

Se administrează 50-100 ml soluție apoasă 1-2,5 % care se instilează timp de 30 minute. Deoarece soluția are o proastă toleranță biologică locală, produce arsuri, se asociază cu un anestezic: xilină sau anestezină.

– Derivații cortizonici solubili sunt: hemisuccinatul de

hidrocortizon sodic 0,1 %, metasulfobenzoat de prednisolon 0,02 % ş. a.

– Alte substanţe active: tanin 0,5 - 1 %, rivanol 0,2 - 0,5 %, sulfat de zinc 0,2 - 0,5 %, protargol 1 %.

17.1.2. Vehicule utilizate la formularea soluţiilor uretrale

Ca vehicule se utilizează adesea apa distilată, de preferinţă sub formă de soluţii izotonice cu clorură de sodiu, bicarbonat de sodiu sau cu glucoză. De asemenea sunt utilizate soluţii extractive apoase din plante cu acţiune emolientă şi/sau antiseptică.

Glicerina ca atare este prevăzută (2) ca vehicul în medicaţia uretrală. Dacă este cazul, pentru substanţele liposolubile se folosesc şi uleiurile vegetale.

17.2. Aspecte biofarmaceutice ale medicaţiei uretrale prin irigaţii

Uretra reprezintă ultimul segment al căilor excretoare ale aparatului urinar; Ea este reprezentată printr-un canal mai mult sau mai puţin lung, la bărbat 15-20 cm, iar la femeie 4-6 cm căptuşit cu o mucoasă ce are la exterior un epiteliu stratificat şi numeroase glande. Glandele se prezintă ca nişte orificii extrem de fine ale unor traiecte care se termină în formă de fund de sac.

Această structură anatomică are o mare importanţă în tratarea diferitelor afecţiuni ale uretrei, în alegerea formei farmaceutice celei mai adecvate şi a excipienţilor care să permită pătrunderea substanţelor medicamentoase până la fundul canaliculelor, unde pătrund de obicei agenţii patogeni.

Deoarece medicaţia uretrală presupune realizarea unui efect terapeutic local, este lesne de înţeles că sub aspect biofarmaceutic se ridică 2 aspecte: toleranţa biologică locală şi realizarea unui contact cât mai îndelungat al substanţei medicamentoase cu locul de aplicare. Sub aspectul toleranţei, soluţiile medicamentoase moleculare sunt preferate suspensiilor care pot crea senzaţia de corp străin. De aceea la prepararea soluţiilor trebuie acordată atenţie deosebită, trebuie

realizată o dizolvare totală, eventualele cristale rămase nedizolvate şi ajunse pe mucoase pot deveni caustice. Soluţiile apoase pot conţine agenţi vâscozifianţi; derivaţi celulozici macromoleculari în concentraţie de 0,1-0,2 %, care măresc timpul de remanenţă al substanţelor active la locul de aplicare.

Formele farmaceutice solide cunoscute sub denumirea de bujiuri (4) Bacillus uretralis (5), Bacili medicati (6,7,8), Candelette uretrali (9), răspund mai bine celui de al 2-lea deziderat biofarmaceutic al acestei medicaţii, de rezolvare a unui contact îndelungat al substanţei medicamentoase cu locul de acţiune.

Antroforii sunt bujiuri alcătuiţi dintr-o spirală metalică ce serveşte ca suport acoperit iniţial cu o meşă insolubilă (glicerogel de gelatină cu acid tanic), apoi se acoperă cu mai multe straturi de soluţie glicogelatinoasă în care s-au dizolvat molecular substanţe active antiseptice sau antiinflamatoare.

Antroforii uretrali au lungimea de 14-22 cm; cei pentru prostată au aceeaşi lungime dar conţin substanţa medicamentoasă numai în pătrimea anterioară a lungimii lor, restul este înveliş cu masă glicogelatinoasă tanizată (insolubil).

Bibliografie

1. Stănescu V., Brăileanu Cl., Motocescu Raisa, Beaca Marieta, *Practica farmaceutică*, București, 1976, septembrie, 3-12.
2. Jamerson R. M., *Lancet*, 1969, 1, 256.
3. xxx, *A. P. F.* 1976.
4. x x x *Farmacopeea Română*, Ed. X, Ed. Med., București, 1993, 889.
5. x x x *Hungarian Pharmacopeea*, Ed. VI, Budapest, 1970.
6. x x x *Deutsch Arzneibuch*, ed. VII, 1966.
7. x x x Osterreichisches Arzneibuch, ed. X, 1970.
8. x x x Pharmacopeea Helvetica, ed. VII, 1992.
9. x x x *Farmacopeia italiana* 1972 (citat de 1).

Capitolul 18

SOLUȚII FARMACEUTICE UTILIZATE ÎN MEDICAȚIA RECTALĂ

Medicaţia rectală reprezintă un mod de tratament cu largi aplicaţii, când se obţin răspunsuri terapeutice uneori superioare administrării orale sau parenterale a medicamentelor.

Formele farmaceutice cu aplicaţie rectală sunt variate; după consistenţă pot fi: lichide, moi şi/sau solide.

Formele farmaceutice se deosebesc după modul de aplicare în comprese numite rectotampoane, băi medicamentoase locale şi clisme. După modul de condiţionare, în cadrul formelor lichide se includ şi Capsulele rectale.

Rectotampoanele reprezintă tampoane de vată, burete sau de tifon fixate la capătul unei tije care se introduc în soluţii medicamentoase înainte de administrare. Sunt utilizate în tratamentul fisurilor anale, hemoroizi, anorectite ş. a.

Băile de şezut se fac cu soluţii apoase încălzite la temperatura corpului şi urmăresc un efect emolient, calmant sau antiseptic. Ele au un volum de 20-251.

18.1. Clisme

Clismele mai sunt numite şi irigaţii rectale, injecţii rectale (1), clistire (2), cuvânt care provine de la Kluzein = a spăla.

B. P. C. (3) prevede o monografie privind clismele intitulată „Clisme" cu sinonime „Enemata", „Enemas" şi le defineşte ca fiind

soluții sau suspensii apoase sau uleioase de uz rectal.

Clismele sunt preparate lichide în care substanțele active pot fi dizolvate, emulsionate sau suspendate într-un vehicul adecvat scopului terapeutic propus şi se introduc în ampula rectală cu ajutorul unei canule pusă în legătură cu un recipient numit irigator prin intermediul unui tub de cauciuc.

După scopul terapeutic sunt trei tipuri de clisme: clisme evacuator numite şi purgative, clisme nutritive şi clisme medicamentoase. Ultimele două tipuri sunt numite şi clisme de retenție sau microclisme.

18.1.1. Clismele evacuatoare

Sunt soluții medicamentoase cu un efect purgativ ce au ca vehicul apa fiartă şi răcită la 36° C. ca atare sau sub formă de soluție cu unul din agenții următori: săpun 4 %, sulfat de sodiu 2-5 %, sulfat de magneziu 5 %. În acelaşi scop se mai folosesc: infuzia de foi de sena, soluția apoasă cu glicerină până la 10 %, emulsia cu ulei de ricin sau mucilagiile de: amidon tragacanta, alginat de sodiu, carboximetilceluloză sodică. Adausul de tenside are efect de înmuiere şi accentuează peristaltismul.

Substanțele active favorizează atracția apei în ampula rectală, are loc lichefierea şi evacuarea materiilor fecale.

Volumul de lichid la aceste clisme variază între 250-500 ml.

18.1.2. Clisme medicamentoase

Soluțiile medicamentoase cu substanțe puternic active aplicate sub formă de clismă sunt utilizate pentru acțiunea topică, locală, în tratamentul afecțiunilor rectului sau pentru rectoscopii şi radioscopii ale părții inferioare a intestinului, conținând substanțe opace la raze Röntgen.

Medicația locală se adresează mucoasei rectale şi rectului urmărind o acțiune antiinflamatoare, antiseptică, emolientă, astringentă, anestezică ş. a. În aceste cazuri este necesară o eliberare rapidă a substanțelor active şi soluțiile medicamentoase sunt cele mai apte sub acest aspect comparativ cu celelalte forme farmaceutice;

moi sau solide.

Tratamentul local al afecţiunilor rectale poate fi singur sau asociat unui tratament cu caracter general.

Medicaţia pe cale rectală poate avea caracter general datorită celor trei grupuri venoase de la acest nivel: vene hemoroidale superioare, medii şi inferioare, din ultima parte a rectului care asigură o absorbţie optimă a medicamentelor.

Administrarea medicamentelor pe cale rectală pentru acţiunea generală prezintă următoarele avantaje:

– se utilizează când administrarea medicamentelor pe altă cale este greu sau imposibil de realizat;

– se evită acţiunea distructivă asupra medicamentelor de către fermenţii digestivi şi în mare parte de bariera hepatică;

– este evitat gustul neplăcut al unor medicamente;

– poate fi aplicat la bolnavii la care altă cale de administrare este greu sau imposibil de abordat; se pot administra şi în stare de inconştienţă;

– preparatele iritante pentru mucoasa gastrică se pot administra pe această cale;

– ficatul este protejat de acţiunea substanţelor medicamentoase;

– datorită presiunii lichidului, când cantitatea de lichid este mai mare, pot ajunge şi în colon (dacă este cerut);

– absorbţia rectală din aceste preparate este foarte bună, superioară altor forme farmaceutice: unguente, supozitoare;

Clismele medicamentoase sunt mai bine tolerate şi absorbite cantitativ, comparativ cu supozitoarele.

Sub această formă se pot administra o gamă variată de substanţe active:

• extracte vegetale de: hamamelis, ratania, muşeţel, castan, coada şoricelului ş. a. ;

• sedative, hipnotice de tipul: bromuri, derivaţi barbiturici, cloralhidrat ş. a. ;

• antiseptice: derivaţi de iod, rezorcină, bezilrezorcinol, sulfamide, antibiotice, derivaţi de azulen, ihtiol ş. a. ;

• antiinflamatoare: ezulene, heparina, alfa chimotripsina,

derivaţi corticosteroizi, antireumatice, anestezice: xilina, percaina, anestezina, tetracaina, clorhidratul de diperodon (clorhidrat de 1,2 difenil-carbamoiloxi-3-piperidino-propan), sulfatul de ciclometicaină, în concentraţii de 0,25 - 1 %, iar cincocaina în soluţii uleioase ş. a.

Unii autori indică în exclusivitate calea rectală pentru teofilină.

La substanţele medicamentoase sus citate se adaugă procente mici de tinctură de opiu sau alcool benzilic pentru a favoriza reţinerea clismei şi pentru a evita contracţiile peristaltice.

Ca vehicule, se utilizează cel mai adesea apa distilată ca atare sau izotonizată, infuzia de muşeţel, uleiurile vegetale neutralizate. La soluţiile apoase se pot adăuga agenţi de vâscozitate.

Medicamentul ajunge în circulaţie prin ocolirea barierei hepatice dacă este plasat în porţiunea inferioară a rectului (anală) şi trece prin bariera hepatică dacă este plasat în porţiunea superioară a rectului. Din porţiunea de mijloc a rectului, medicamentele se absorb pe ambele căi. Din aceste considerente, clismele medicamentoase cu acţiune generală vor fi orientate şi menţinute în faza anală a rectului. Utilizând preparate vâscoase şi în cantităţi mici (microclisme) se poate realiza o biodisponibilitate optimă.

Microclismele reprezintă o formă unidoză de administrare rectală a medicamentelor. Acestea se condiţionează într-un rezervor numit rectiolă (fig.18.1.)

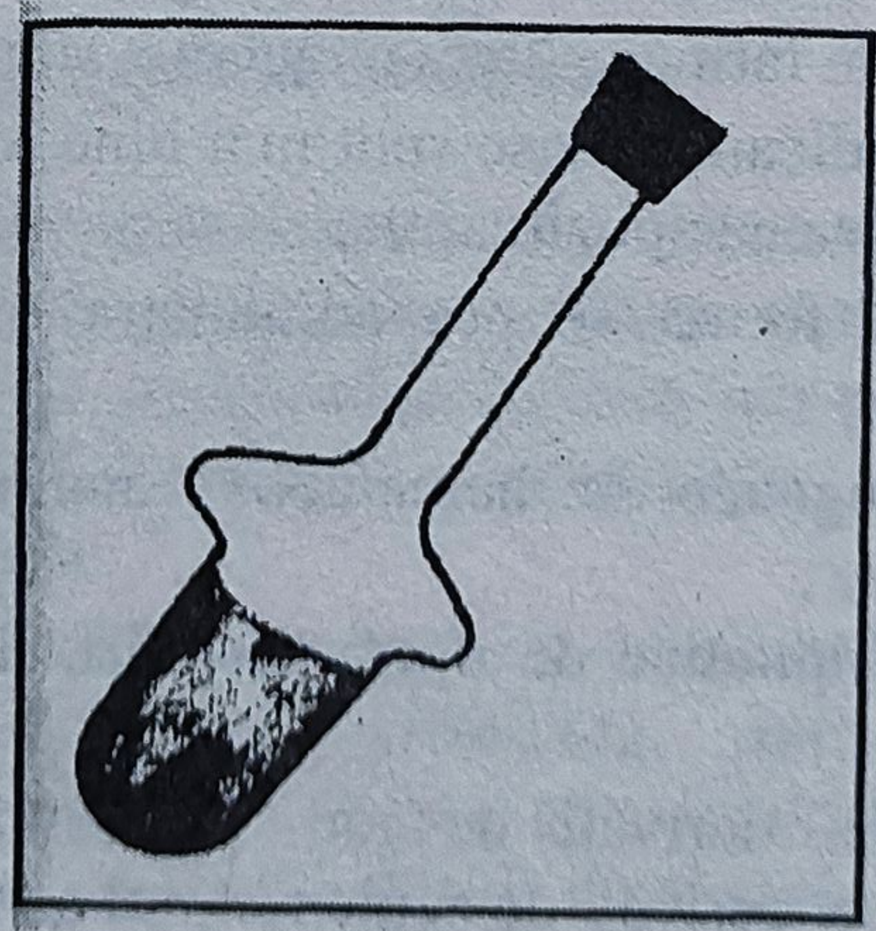


Fig.18.1. *Rectiola*

Rezervorul rectiolei are capacitatea de 2-3 -5 ml, confecţionat din material plastic, elastic, la care se ataşează un tub de plastic rigid cu capac; tubul de plastic are un inel reglabil care permite introducerea în anus (la adâncimea de 2-3 cm).

Rectiola se confecţionează din material plastic, termostabil, chimic şi fiziologic inert (4,5,6,7,8).

Pentru utilizare, bolnavul se culcă în decubit lateral, se ia capacul de pe tubul de plastic rigid, se introduce în rect şi se presează pe rezervorul de medicament; soluţia se proiectează în rect.

Avantajele rectiolei: utilizarea rapidă, acţionează rapid deoarece ocoleşte bariera hepatică, viteza de absorbţie este comparabilă cu administrarea parenterală i. m. sau i. v. S-a constatat că după administrarea rectiolei cu soluţie de atropină se obţine efectul după 5-8 minute, apare uscăciunea gurii.

Rectiola poate fi autoadministrată, nu necesită personal calificat. Sub formă de rectiolă pot fi condiţionate soluţii, emulsii sau suspensii. Conservarea rectiolelor este posibilă în orice condiţii climatice (1).

Soluţiile apoase vor da un efect rapid, dar de scurtă durată, iar emulsiile tip A/U vor da un efect prelungit (10).

18.1.3. Clismele nutritive (Clysma nutrienţia)

Clismele nutritive sunt aplicate când alimentaţia pe altă cale nu este posibilă (stenoză esofagiană, comă ş. a.).

Volumul de lichid al acestor clisme variază între 100-150 ml.

Principiile active care se administrează sub această formă sunt adesea: glucoza, peptona, emulsie de gălbenuş de ou, praf de lapte, bulion, acizi aminaţi, hidrolizate de proteine, vitamine hidro şi liposolubile ş. a.

18.2. Capsule rectale

Capsulele reprezintă o formă farmaceutică din ce în ce mai preferată administrării rectale, prezentând o serie de avantaje sub aspectul conservării şi al vitezei de eliberare a substanţelor medicamentoase conţinute.

Capsulele rectale realizate din gelatină şi alte ingrediente au calităţi plastice, au o formă alungită, cu o lungime de 2,6 cm şi diametru de maxim 1 cm. Pot fi şi cu dimensiuni mai mici, pentru uz pediatric.

La prepararea învelişului incapsular se folosesc, alături de gelatină, şi alte macromolecule hidrofile: metilceluloza, carboximetilceluloza, de obicei în asociere cu un polimer de tipul carbopolului (12). În capsulele rectale se plasează soluţii uleioase, suspensii uleioase sau un vehicul în care să nu se dizolve peretele capsulei.

Ca vehicule se pot folosi: uleiuri vegetale neutralizate, ulei de parafină, lecitină, esteri ai glicerinei, lichizi.

În comparaţie cu supozitoarele cu excipienţi graşi, capsulele rectale cedează mai rapid şi mai cantitativ substanţele active incorporate (13). înainte de administrare, capsulele se înmoaie puţin timp în apă; nu este indicată ungerea peretelui capsulei cu vaselină sau uleiuri grase, deoarece se încetineşte dezagregarea şi se atenuează viteza de cedare şi de transfer a substanţei active. Capsulele rectale trebuie să se desfacă şi să elibereze conţinutul în maxim 30 minute (in vitro).

Capsulele rectale permit o administrare foarte exact dozată, erorile fiind de circa ±' 1 %.,

Condiţionarea capsulelor rectale se face în flacoane de sticlă sau material plastic, bine închise, ferite de umiditate sau în folii tip blester.

Efectul terapeutic al capsulelor rectale poate fi local sau general. De aceea gama substanţelor active care se prelucrează sub această formă farmaceutică este foarte variată, dependent de scopul terapeutic urmărit.

18.3. Exemple de clisme oficinalizate

Fo No (11) a oficinalizat:

„Klysma chlorali". Preparatul conţinea azofen şi cloralhidrat care se dizolvă într-un mucilag de metilceluloză. Este indicată pentru proprietăţile sedative, hipnotice şi antispastice. Se prepară la nevoie,

datorită labilităţii lui hidrolitice a cloralhidratului.

Fo No (11) a oficinalizat şi „Klysma natrii salicylici" care foloseşte ca vehicul o soluţie extractivă apoasă de rădăcină de althea. Alături de salicilatul de sodiu se adaugă şi bicarbonat de sodiu când se evită hidroliza salicilatului. Este indicată în reumatism.

Bibliografie

1. Stănescu V., Brăileanu Cl., Motocescu Raisa. Beaca Marieta, *Practica farmaceutică*, Ed. Med., Bucureşti, 1976, 9.8 - 30.
2. Stănescu V., *Tehnica farmaceutică*. Ed. Med. Bucureşti, 1983, 354.
3. x x x British Pharmacopeea 1993.
4. Kedwesy Gy., *Tehnologia farmaceutică*. Ed. Med. Budapest, 1971.
5. Tschudi-Steiner I., *Schweiz. Ap. Ztg.*1956, 41.94.
6. Zethusecky L., *Gyogyszerezet*, 1957, 1,6.
7. Lehmann H., *Schweiz. Ap., Ztg.*, 1954, 92, 958.
8. Filip A., *Farmacia* (Bratislava), 1955, 24, 216.
9. Coehel F., Pharm. Ztg., 1953, 24,621.
10. Razzola R., Bol. chim. farm., 1962, 101, 236.
11. x x x, *Formulae Normale*, 1963 (citate de 1).
12. x x x, Brev. francez nr.1462506, 16 decembrie, 1966.
13. Hobel M., Talebiaxi M. : Arzneimittel-Forsch., 1960, 10,658.
14. x x x: Farmacopeea Română, Ed. X. Ed. Med. Bucureşti, 1993.

Capitolul 19
SOLUȚII FARMACEUTICE PENTRU APLICAȚII EPIDERMICE

Formele farmaceutice tip soluție cu aplicații epidermice sunt variate. O clasificare a lor după locul de manifestare a activității terapeutice distinge soluțiile farmaceutice cu efect sistemic de tipul sistemelor terapeutice transdermice şi soluții cu aplicație epidermică cu efect local (topic).

În această ultimă categorie intră următoarele forme farmaceutice:

– loțiunile care pot fi: cosmetice, medicamentoase, de protecție şi/sau fotoprotecție;

– compresele umede;

– aerosolii presurizați.

– Băile medicamentoase reprezintă soluții cu aplicație epidermică ce-şi pot manifesta efect local şi/sau general.

19.1. Aspecte biofarmaceutice ale aplicației percutanate cu referire specială la soluțiile medicamentoase

Prima funcție, naturală, a pielii este de a proteja corpul împotriva pătrunderii oricărui element străin.

Experimentări făcute cu creme, unguente şi loțiuni arată foarte clar că unele principii active nu difuzează prin piele şi nu produc nici o acțiune sistemică, dar în acelaşi timp alte date din literatura preparatelor cu aplicație percutantă demonstrează un pasaj

percutant cert (1,2,3, Ş. a.). De asemenea, studii de permeabilitate efectuate pe pielea izolată (4,5 ş. a.) indică că transportul substanţelor active din unguentele aplicate depinde de proprietăţile fizico-chimice ale substanţei active şi/sau ale excipientului.

19.1.1. Raportare la anatomia pielii

Prezentarea succintă a anatomiei pielii este facilitantă în înţelegerea mecanismelor de acţiune privind resorbţia percutană din unele preparate epidermice convenţionale şi/sau sistemele transdermice care conţin cel mai adesea substanţe active dispersate molecular şi vehicule fluide, în totalitatea lor sau parţial.

Pielea umană este constituită în principal din două straturi, dacă se face abstracţie de hipodermă; epiderma-nevascularizată, de o grosime de 30-100 microni şi derma care variază de la 800 la 2500 microni, irigată de o reţea de capilare. Pielea intactă reprezintă pentru moleculele medicamentoase unul din ţesuturile cele mai impermeabile ale corpului datorită obstacolului realizat prin capacitatea de a fixa unele molecule cu care vine în contact, ale stratului cornos care constituie partea superficială a epidermei, de o grosime de 10-50 microni. Particularităţile stratului cornos sunt deopotrivă structurale şi chimice; are aproximativ 20 straturi de celule moarte, conţinând o foarte slabă cantitate de fosfolipide, dar o puternică concentraţie în grăsimi neutre şi colesterol.

În epiderma vie, spaţiile intercelulare sunt permeabile. Pentru substanţele care sunt uşor absorbite prin piele, de exemplu nitroglicerina, factorul care impulsionează şi limitează fluxul este cel care dă densitatea şi grosimea şi nu permeabilitatea epidermei.

Pielea comportă diferite tipuri de pori care, la prima vedere, reprezintă o bună cale pentru absorbţie. Aceste „porţi de intrare" sunt totuşi îmbrăcate (acoperite) de un strat cornos ceea ce le face puţin utile pentru absorbţie. Importanţa porilor este relativă în procesul de resorbţie; molecula activă pătrunde de-a lungul foliculilor pilo-sebacee sau a canaliculelor glandelor sudoripare de unde trece apoi în capilare. Trecerea prin această cale este limitată de un fenomen de saturaţie precum şi trecerea prin calea principală de absorbţie, în momentul când difuziunea atinge o viteză constantă. Fenomenul este

confirmat prin faptul că pielea netedă (fără peri), când suprafața ocupată de pori nu reprezintă în acest caz decât o fracțiune de 0,1 1 % (6,7,8), este la fel de susceptibilă de a resorbi medicamentele.

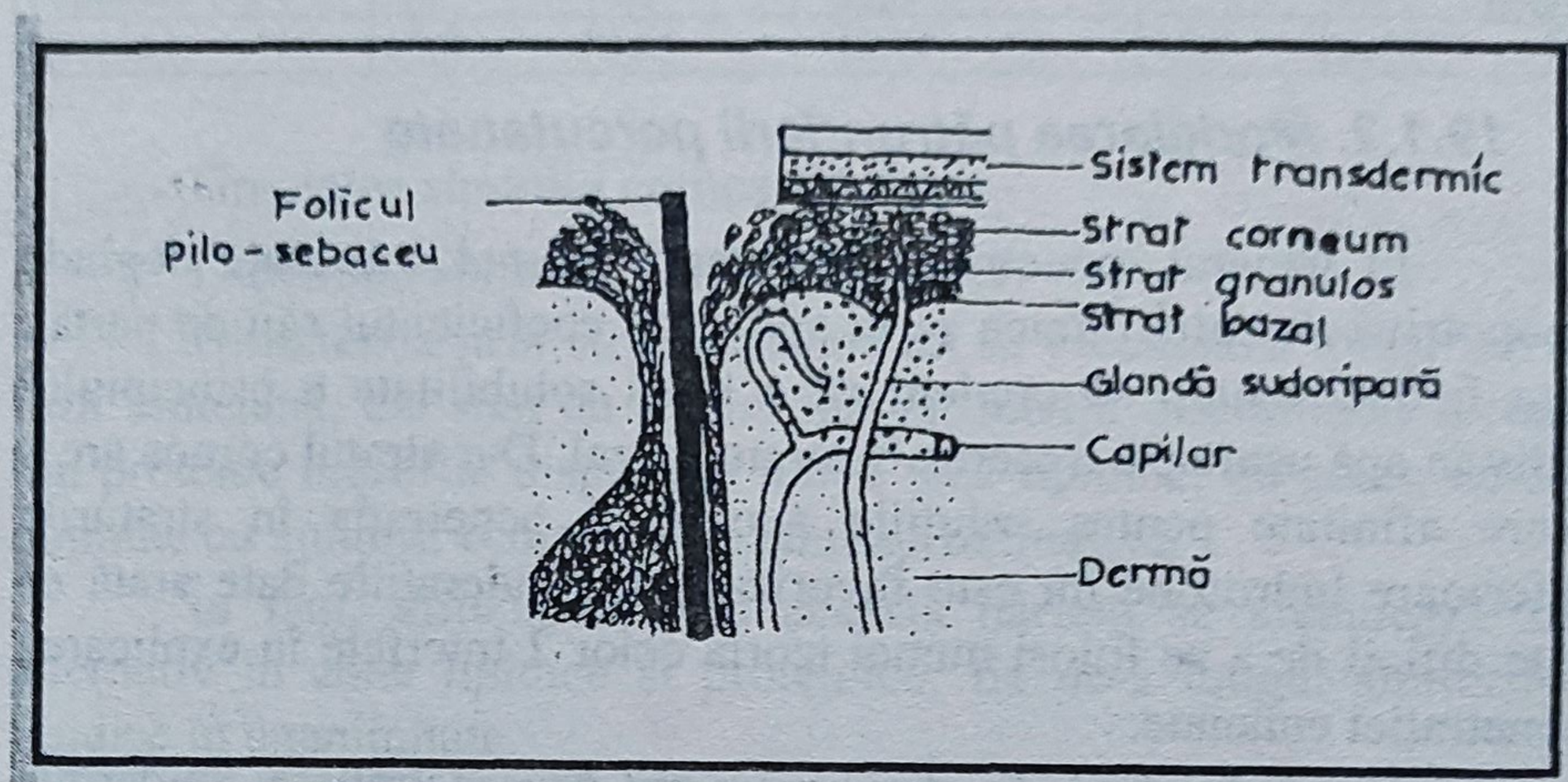


Fig.19.1. Schema unei secțiuni transversale în piele cu un sistem transdermic (Priece et col.6).

În general trebuie să admitem că pielea este un organ cu o penetrație moderată și că permeabilitatea ei variază între indivizi și de la o regiune la alta a corpului. În acest sens, în fig.19.2. sunt prezentate date experimentale privind absorbția soluției de scopolamină „in vitro" prin pielea diferitelor regiuni ale corpului.

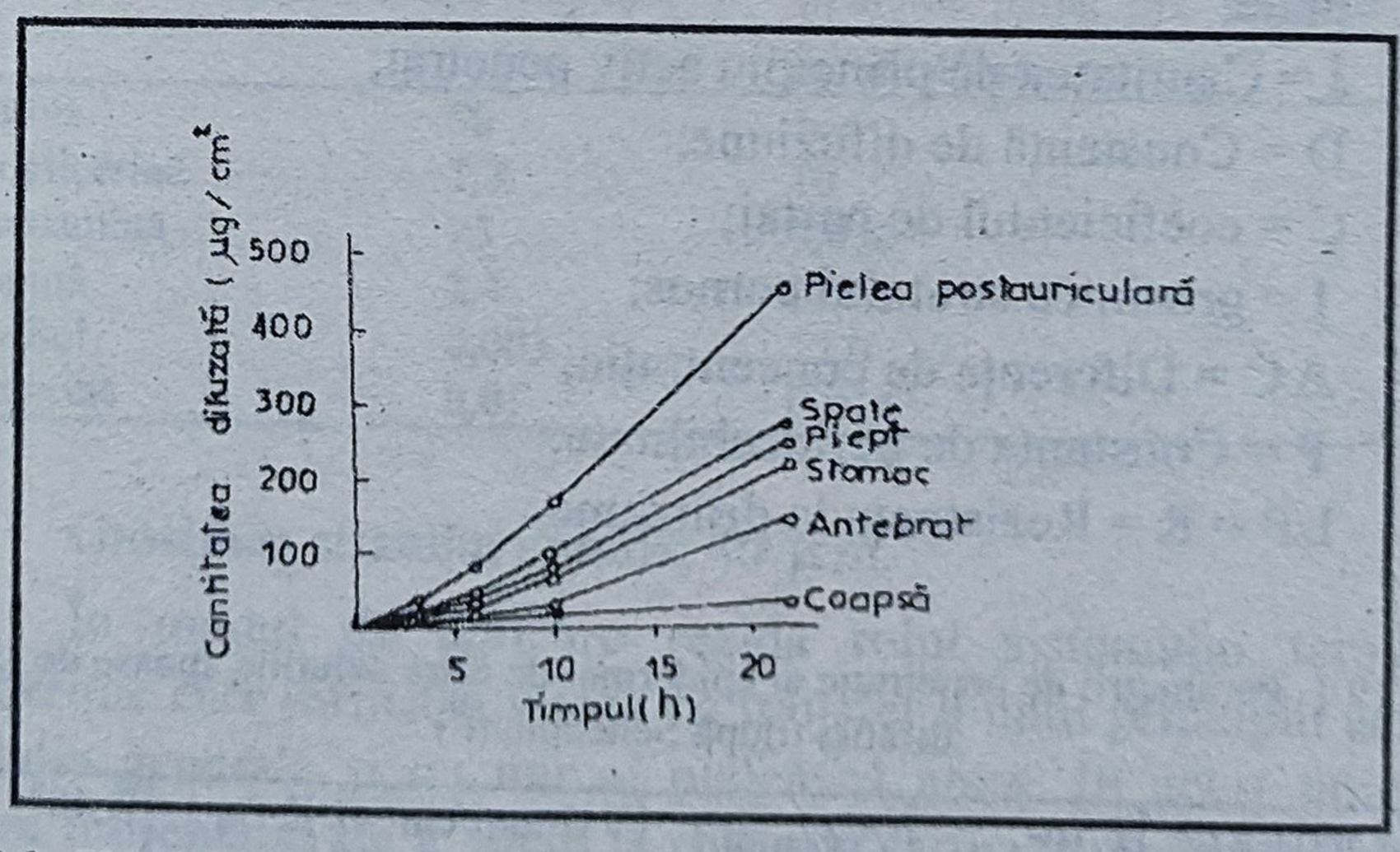


Fig.19.2. Cinetica absorbției scopolaminei prin diferite tipuri de piele (după Shaw și Chandrasekaron ',,).

Un principiu activ încorporat într-un vehicul şi aplicat pe piele trebuie să poată străbate 2 interfeţe, pentru a avea un efect sistemic: interfaţa vehicul-strat cornos şi interfaţa strat cornos - strat bazal.

19.1.2. Modelarea pătrunderii percutanate

În general, penetraţia percutantă a unei substanţe depinde deopotrivă de solubilitatea sa în apă şi de coeficientul său de partaj. Am fi deci tentaţi să credem că o bună solubilitate a principiului activ în apă uşurează trecerea în stratul bazal. Dar stratul cornos are o mare afinitate pentru soluţiile apoase şi penetraţia în straturile inferioare hidrofobe nu este favorizată. Consideraţiile date arată că este dificil de a se folosi numai teoria celor 2 interfeţe în explicarea penetraţiei cutanate.

În tabelul 19.1. Se dau parametrii de penetraţie ai epidermei de către soluţiile apoase ce conţin alcooli alifatici pentru o grosime a stratului cornos de 26,6 μm. Calculele sunt efectuate după ecuaţiile lui Fiek, adică sub forma unei treceri în stare de echilibru.

$$J = \frac{D \bullet K}{1} \bullet \Delta C = P \bullet \Delta C = \frac{1}{R} \Delta C \qquad (19.1.)$$

unde:

J = Cantitatea de principiu activ penetrat;

D = Constantă de difuziune;

C = coeficientul de partaj;

I = grosimea stratului cornos;

Δ C = Diferenţa de concentraţie;

P = Constanta de permeabilitate;

1/P = R = Rezistenţa la difuziune.

Tabel 19.1. Parametrii de penetraţie ai epidermei de către soluţiile apoase de alcooli alifatici (după Scheuplein[9])

Soluţia apoasă de alcool	P.1o-^{3}cm/h	Δ C mol/I	J μ mol/cm^3 h	K	D.10^9
apă	0,5	0,1	0,05	0,88	0,57

Metanol	0,5	0,1	0,05	0,6	0,62
Etanol	0,8	0,1	0,08	0,9	0,66
Butanol	2,5	0,1	0,25	2,5	0,74
Pentanol	6,0	0,1	0,6	5,0	0,88
Hexanol	13,0	0,05	0,71	10,0	0,96

Grosimea stratului cornos: 26,6 μm

Explicația simbolurilor: ecuația 19.1.

Difuziunea prin stratul cornos nu se efectuează totuşi într-o fază omogenă, dar mai cu seamă într-un mediu discontinuu format din proteine hidrofile dispersate într-o fază lipidică; de aceea datele obținute cu ajutorul ecuației Fick sunt aproximative.

În fapt, difuziunea prin această barieră se efectuează fie alternativ în zone lipidice şi proteinice, fie de-a lungul straturilor lipidice în unanimitate.

În concluzie, absorbția transcutanată întâlneşte ca obstacol principal stratul cornos, iar absorbția este un fenomen tipic pasiv.

Din analiza tabelului 19.2. rezultă: controlul real al absorbției pe cale transdermică nu este realizat decât pentru un număr restrâns de medicamente; administrate într-un anumit mod.

Tabel nr.19.2. Penetrația „in vitro" a unor substanțe la 30° C (după Stüttgen 1982, Drug absorbtion by skin, Stuttgart).

Substanța Solubilitatea în apă (mg. mol'")	Coef. de partaj pH parafină/apă	μg¹/cm² h0,1
Efedrină	50	1
Nitroglicerină	1,3	10
Scopolamină	75	0,026
Atropină	2,4	0,006
Estradiol	0,003	12,0
Digitoxină	0,01	0,014

Grosimea stratului cornos: 40 μm.

În modul de aplicare rezidă rolul sistemului terapeutic transdermic care dirijează viteza de transfer a unui principiu activ în circulația generală şi nu numai pielea ca atare. În acest unic caz, suntem îndreptățiți de a apela la o formă farmaceutică transdermică cu eliberare controlată numit sistem terapeutic transdermic. În

această situaţie sunt necesare reflecţiile asupra influenţei naturii vehiculului şi a efectului oclusiv asupra penetraţiei transdermice.

19.1.3. Rolul vehiculului şi al efectului oclusiv în penetraţia percutană

Ecuaţia 19.1. arată că fluxul unei substanţe prin piele depinde şi de proprietăţile vehiculului. De asemenea coeficientul de partaj al substanţei între stratul cornos şi excipient şi concentraţia din acesta din urmă au repercusiuni asupra fluxului transcutanat. Dacă partajul din stratul cornos este slab, vehiculul şi principiul activ vor fi probabil resorbiţi în acelaşi timp. Cea mai mare parte a excipienţilor curent folosiţi au putere bună de penetraţie, ei vor putea chiar să modifice structura stratului cornos, ceea ce va avea drept consecinţă modificări ale constantelor D şi K (2). Efectul oclusiv a fost analizat de Scheuplein (9) care descrie procesul de umplere al stratului cornos printr-un fenomen de retenţie al apei şi pune în evidenţă mărimea permeabilităţii prin tensioactivi (laurilsulfat de sodiu). Printr-o simplă ocluzie a pielii, permeabilitatea tensidului este crescută de 2 până la 5ori.

19.2. Sisteme transdermice (ST) tip soluţii

Sistemele terapeutice transdermice au următoarele avantaje:

1. Utilizarea de către bolnav a sistemelor terapeutice este deosebit de accesibilă cu referire specială la terapia pediatrică.

2. Prin aplicaţia cutanată a unui sistem transdermic se redresează trecerea în circulaţia generală a unui principiu activ terapeutic, în mod controlat, dirijat.

3. Sistemele aderă bine de piele şi-şi continuă funcţionalitatea chiar când se face baie, duş sau în timpul exerciţiilor fizice.

4. Sunt eliminate influenţele absorbţiei intestinale.

5. Se suprimă degradările din mediu digestiv.

6. Se aplică substanţe cu index terapeutic slab, cu doză terapeutică redusă.

7. Este posibilă aplicarea substanţei cu t 1/2 extrem de scurt.

8. Eliminarea supradozajului inițial la nivelul sistemic și producerea efectelor secundare.

9. Oprirea terapiei în orice moment.

Sistemul transdermic are următoarele componente pe care le prezentăm schematic în fig.19.3. Stratul de proteine (1), rezervorul numit și matriță cu principiu activ care poate fi sub formă de: soluție, gel, film polimeric (2), suport (3), membrană care controlează eliberarea (4) și stratul adeziv, exclusiv care poate fi sub formă de inel (5).

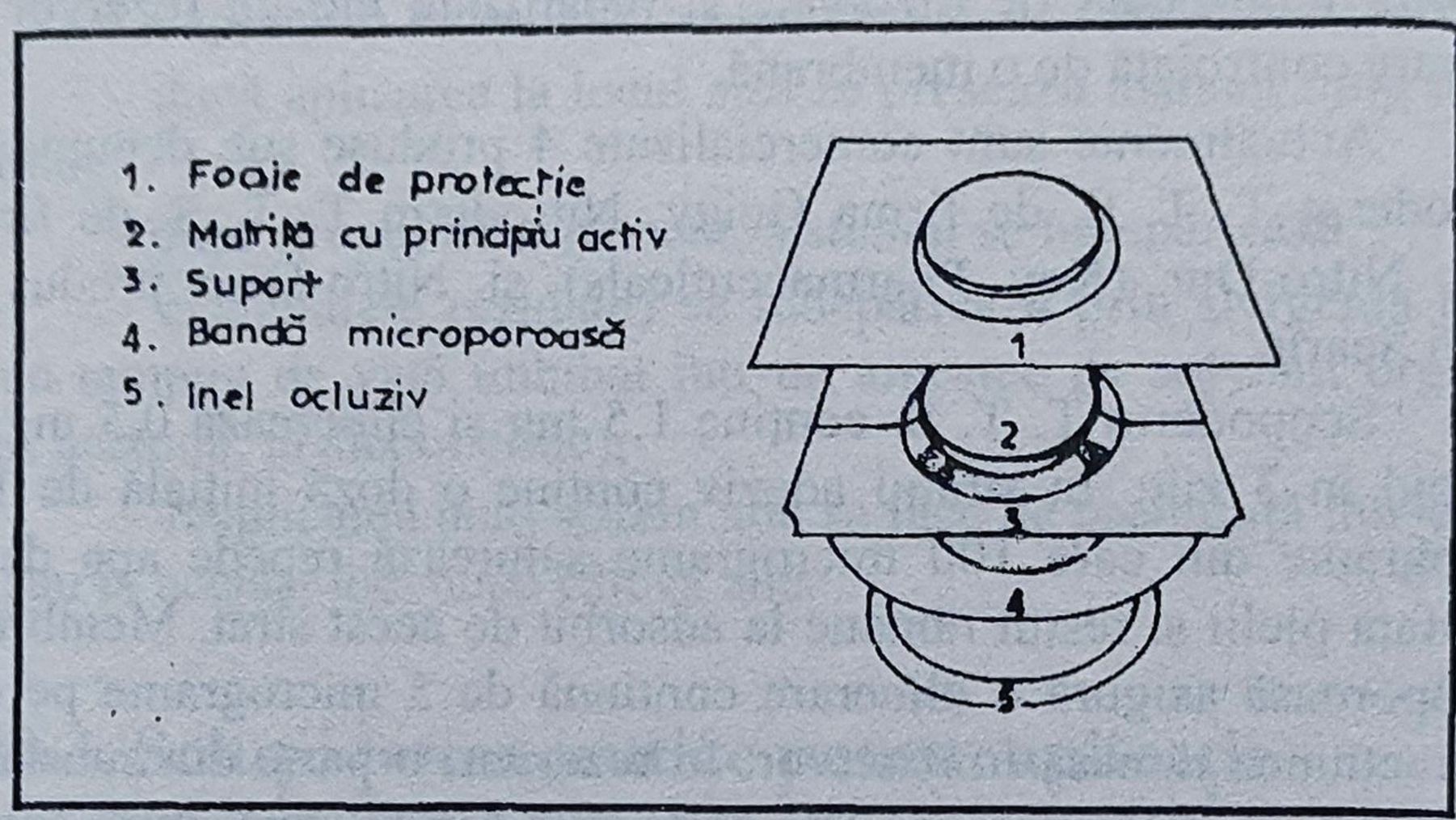


Fig.19.3. Reprezentarea schematică a sistemului Nitro-Dur după Black.1982,(23)

În procesul formulării formei farmaceutice transdermice sunt de respectat 2 condiții esențiale: aportul de substanțe medicamentoase la interfață, cu viteză constantă și absența oricărui fenomen de saturație. Aceste condiții de funcționare a sistemelor transdermice depind de solubilitatea în apă a substanței active, coeficientul de partaj U/A sau lipide/proteine și greutatea moleculară precum și de proprietățile fizico-chimice ale excipienților.

După Shaw (10) un sistem transdermic ideal ar trebui să elibereze prin unitatea de suprafață o cantitate de medicament inferioară celei pe care o lasă să treacă regiunea pielii cu permeabilitatea cea mai redusă.

Pentru formularea Sistemelor Terapeutice trebuie verificată și cunoscută permeabilitatea diferitelor regiuni ale pielii la: vehiculul, principiul activ și celelalte ingrediente condiționate într-un

sistem dat.

Sistemul transdermic trebuie să fie aplicat pe o piele sănătoasă şi să asigure integritatea pielii pe tot timpul utilizării sale.

Literatura de specialitate menţionează că 2 principii active sunt excelente pentru absorbţie transcutană; nitroglicerina (11-15) şi scopolamina (16-20) datorită coeficienţilor de partaj favorabili pasajului şi acţiunii lor farmacologice în doză redusă. În stadiu de definitivare este şi sistemul terapeutic cu clonidină (21-22). Substanţele active sunt dispersate matricial (gel, film polimeric) cu eliberare modificată fie dizolvate şi repartizate într-un rezervor cu eliberare controlată de o membrană.

Actualmente sunt comercializate 4 produse sub denumirile: Scopoderm T. T. S. de firma Geigy, Nitroderm T. T. S. de firma Ciba, Nitro-Dur (Key Pharmaceuticals) şi Nitro-Disc produs al firmei Searle.

Scopoderm T. T. S. conţine 1,5 mg şi eliberează 0,5 mg de alcaloid în 3 zile. În stratul adeziv conţine o doză iniţială de 140 micrograme din care 100 micrograme saturează repede apa de la suprafaţa pielii şi restul rămâne la adsorbit de acest strat. Membrana microporoasă asigură o eliberare continuă de 5 micrograme pe oră din fracţiunea rămasă în rezervor. În rezervor, o parte din substanţa activă este în suspensie, iar altă parte este solubilizată, între cele 2 părţi este o stare de echilibru.

Sistemele terapeutice cu trinitrină sunt diferite de cel descris anterior. Sunt dispozitive de mărimi diferite cu suprafeţe de contact de 10 cm^2 şi 20 cm^2. Rezervorul este constituit dintr-un gel de silicon/SiO_2 în care soluţia de nitroglicerină este în mare parte adsorbită pe suportul solid fin dispersat. O mică cantitate este în stare fluidă pentru a străbate membrana care controlează liberarea; aceasta reprezintă doza iniţială.

Substanţa rămasă pe suport serveşte ca sursă energetică termodinamică fi de rezervă de siguranţă pentru resorbţia ulterioară.

În acelaşi timp cu Nitroderm T. T. S., a apărut în America sistemul Nitro-Disc al firmei Searle. Ca şi în specialitatea Nitro-Dur, nitroglicerina lichidă este dispersată într-o matrice de silicon MOD. (Microsealed Drug Delivery Systems). Soluţia saturată de nitroglicerină conţine şi polietilenglicol 400 şi apă.

În momentul aplicației, nitroglicerina difuzează, traversează polimerul până la interfața cu pielea. Viteza de difuziune este corespunzătoare prin încorporarea palmitatului de izopropil într-un ulei mineral care modifică coeficientul de partaj.

Principiul activ este, eliberat 10 mg/24 h pentru o posologie mai forte, adică 0,625 mg/cm^2/24 ore.

La dispozitivele tip matriceal, eliberarea este prelungită de către excipientul polimeric matriceal, dar pielea este factorul limitant de penetrație și resorbție a principiului activ.

La aplicarea sistemelor terapeutice se dau unele indicații:

– după aplicarea la locul ales se presează manual timp de 10 secunde,

– după timpul de tratament, sistemul se îndepărtează;

– eventualele reziduuri se îndepărtează prin ștergerea pielii cu un tampon de vată îmbibat într-un amestec de solvenți organici (eter, acetonă, în alcool etilic);

– reaplicarea unui sistem nou se face de preferință într-un alt loc sau în același loc, după câteva zile.

19.3. Soluții farmaceutice pentru aplicații epidermice cu efect local

Preparatele topice utilizate în tratamentul extern și profilaxia afecțiunilor cutanate pot fi prescrise într-o varietate mare de forme farmaceutice: soluții, soluții peliculogene, linimente, mixturi, emulsii, unguente, aerosoli, comprese, băi, emplastre, pudre ș. a.

Preparatele topice ocupă în unele țări 4,09 % din totalitatea preparatelor farmaceutice folosite, iar în cadrul acestora, procentajul diferitelor forme este următorul (24):

Forma farmaceutică	Procentul %
creme	41,1
unguente	32,4
loțiuni tip soluții	10,2
loțiuni tip emulsii și suspensii	7,68
aerosoli	3,16
pudre	2,39

săpunuri şi detergenţi	1,15
şampoane	1,03
geluri	0,57
alte forme	0,27

Deşi asistăm la o diversificare a preparatelor topice (cu referire specială la loţiuni) datorită lărgirii gamei de substanţe active, de excipienţi, forme de condiţionare, tehnici de preparare, există tendinţa de orientare în câteva direcţii distincte:

– o categorie de preparate se referă la tratamentul topic cutanat al numeroaselor afecţiuni ale pielii, care beneficiază alături de medicamentele clasice şi de noi agenţi terapeutici specifici ca: antibiotice, enzime, hormoni, antihistaminice şi altele;

– o altă categorie de preparate sunt cele protectoare care previn sau anihilează acţiunea nocivă a agenţilor externi poluanţi, atât în viaţa particulară, cât şi în exercitarea diferitelor profesiuni. În această categorie intră şi preparatele cu rol profilactic de îngrijire şi întreţinere raţională a pielii de tipul preparatelor cosmetice.

Din aceste motive se simte nevoia aprofundării cunoştinţelor legate de îngrijirea pielii normale şi patologice în două direcţii: studierea preparatelor care se adresează profilaxiei şi tratamentului tegumentului cutanat, cât şi celor destinate îngrijirilor cosmetice.

În terapeutica dermatologică se disting următoarele tipuri de dermopreparate tip loţiuni, cu acţiune antimicrobiană, antimicotică, antiinflamatoare, antipruriginoasă, astringentă, reductoare, keratolitică, citostatică şi antiproliferativă, epitelizantă, caustică, antiparazitară, decolorantă, vasculotropă, revulsivă, anestezică, antiseboreică şi antiacneică.

În cadrul preparatelor cosmetice sub formă de soluţii se cunosc: măşti cosmetice faciale, băile de aburi, compresele.

În cadrul preparatelor cosmetice pentru îngrijirea feţei sunt loţiunile cosmetice pentru faţă care pot fi: astringente, acide, alcaline, antirid, hidratante, pentru albirea tenului, contra pistruilor şi petelor ş. a.

Pentru îngrijirea dinţilor şi a gurii se folosesc ape de gură.

Îngrijirea cosmetică a părului utilizează: şampoane, briantine, fixative pentru păr şi loţiuni sau ape de păr. Pentru

îngrijirea mâinilor sunt soluții hidratante, emoliente, antisudorale, iar pentru îngrijirea unghiilor sunt soluții și lacuri.

Pentru îngrijirea picioarelor sunt soluții: antisudorale, pentru decaparea bătăturilor, depilatoare și pentru îngrijirea călcâielor.

Apele de toaletă și parfumurile sunt folosite ca dezodorizante.

Cosmetica masculină folosește loțiuni înainte de ras: răcoritoare, astringente, înviorătoare, descongestionante și soluții după bărbierit pentru ten gras, normal și uscat.

LOȚIUNI TIP SOLUȚII

Denumirea loțiunilor provine de la cuvântul „lotio" care înseamnă a întinde pentru spălare.

Loțiunile sunt oficinalizate de unele farmacopei: USP (25), BP (26), Ph. F (27) și Ph. Jug (28).

Definițiile și tipurile de preparate incluse în această clasă diferă de la o farmacopee la alta și de la un tratat la altul. Astfel, Ph. F. și F. F. (citat de 30) definesc loțiunile ca preparate lichide destinate aplicării cutanate prin întindere, *fără* fricționare. Ele conțin substanțe medicamentoase prelucrate sub formă de soluție sau suspensie într-un vehicul apos sau hidroalcoolic.

Sulzberger (29) arată că loțiunile mai sunt denumite și pensulații, pulberi lichide sau paste apoase.

USP,BP, Ph. Jug cuprind în cadrul loțiunilor, în afară de soluțiile și suspensiile de uz extern destinate aplicării dermice, și unele emulsii; USP dă numai emulsiile U/A, iar celelalte farmacopei dau și emulsii A/U.

În lucrarea de față vom face referiri numai la loțiunile tip-soluții moleculare.

Numărul mare de loțiuni care pot fi obținute prin variația naturii și proporției componentelor active și inerte și mai ales ușurința aplicării și a îndepărtării, fac din aceste preparate una din formele farmaceutice cele mai convenabile pentru tratamentul dermatologic. Ele sunt mult apreciate și folosite în țările anglo-saxone.

Cu toate aceste avantaje, unii pacienți nu tolerează loțiunile, deoarece au tendință de a usca pielea iar reziduul rămas după

evaporarea vehiculului se îndepărtează destul de greu. În ceea ce priveşte penetraţia, loţiunile au o acţiune relativ superficială (30). Aceasta nu constituie un dezavantaj deoarece numeroase dermatoze, cum ar fi eczemele şi dermatitele seboreice afectează straturile superficiale ale pielii. Slaba penetraţie a loţiunilor fac ca aceste preparate să fie preferate vehiculelor penetrante în dermatozele generalizate. Totuşi în cazul medicamentelor foarte active, trebuie acordată o mare atenţie posibilităţii de absorbţie percutantă. Acest aspect devine mai pregnant în cazul aplicării loţiunilor pe pielea copiilor şi a sugarilor (29),

Loţiunile tip soluţii moleculare au aplicaţii restrânse, deoarece nu pot asigura un contact îndelungat al medicamentului cu pielea; pentru a forma un film plastic persistent se adaugă în aceste loţiuni glicerină şi coloizi hidrofili. Uneori se asociază alcoolul pentru a favoriza uscarea rapidă a preparatului.

În eşalonarea lui Sulzberger (29), privind ordinea de alegere a formei farmaceutice dependent de afecţiunea dermatologică, loţiunile ocupă primul loc în dermatozele subacute sau cronice, mai puţin inflamate pentru avantajele: antiinflamatorii, uşor de aplicat, antrenează o parte din exudaţii şi secreţii, dar sunt şi dezavantaje prin uscarea regiunii şi a lipsei de penetraţie.

De asemenea, loţiunile sunt în primul rând preferate în erupţiile generalizate sau întinse de orice tip. În acest caz, loţiunile sunt uşor de aplicat şi benefice în cazuri mai puţin acute şi subacute.

Prezintă însă şi dezavantajele: pe suprafeţele ce supurează se creează pungi de puroi acoperite cu cruste, nu au suficientă acţiune penetrantă şi calmantă.

19.3.1. Loţiuni medicamentoase

19.3.1.1. Loţiuni dermatologice cu acţiune antimicrobiană

Soluţiile dermatologice cu acţiune antimicrobiană se utilizează pentru dezinfecţia pielii sănătoase şi lezate (răni, tăieturi, arsuri, abcese, ulcere) în tratamentul unor afecţiuni dermatologice ca: eczeme, acnee, psoriazis, intertrigo etc.

În formularea acestui tip de loţiuni intră substanţe: oxidante, coloranţi, sărurile cuaternare de amoniu, compuşii unor metale

(Ag,Hg), antibiotice şi chimioterapice.

Dintre substanţele oxidante, unele eliberează oxigen în stare născândă de tipul: peroxid de hidrogen, peroxid de zinc, permanganat de potasiu, altele eliberează clor, cum sunt: hipocloriţii, cloraminele, iar altele eliberează iod: iodoform, iodoforii.

În aplicaţii cutanate, cel mai frecvent se foloseşte soluţia alcoolică de iodurat (30,31). Soluţia conţine iod 2 % în alcool de 50 %. Formule asemănătoare sunt prevăzute în majoritatea farmacopeelor, concentraţia de iod variind între 2 şi 7 %.

Uneori, în locul iodului se folosesc iodoforii, complecşi ai iodului cu diferite tipuri de surfactanţi macromoleculari sau cu polimeri hidrosolubili. Cel mai cunoscut este complexul iod-polivinilpirolidină, numit şi polividon iod N. F. (32), prevede soluţii de polividon - iod în concentraţii de 5; 7,5; 10 şi 30 % şi o soluţie 5 % sub formă de aerosol presurizat sub azot. Aceste soluţii se folosesc pentru dezinfecţia preoperatorie a pielii şi pentru tratamentul rănilor infectate.

Coloranţii mai frecvent folosiţi: verdele briliant 0,05 - 0,1 %, verdele malachit 0,05 %, fuxina 0,5 - 1 % şi cristalul violet 1 %, derivaţii de acridină (proflavina, aminacrina, etacridina sau rivanolul) în concentraţie de 1%.

Fenolii şi derivaţii cloruraţi ai fenolului ca: fenolul 1 %, clorotimolul 1%, cloroxilenolul 3 %; hexaclorofenul 0,5 % se folosesc pentru dezinfecţia pielii şi tratamentul unor infecţii cutanate.

Sărurile cuaternare de amoniu cuprind: clorura de benzalconiu 0,1 - 0,2 %, clorura de benzetoniu 0,1-3 %, clorura de cetilpiridină 0,1-1 %, clorura de decualiniu 0,1 %.

Compuşii unor metale includ derivaţii organici şi anorganici de argint şi mercur: azotatul de argint 0,01 - 0,1 %, argintul coloidal 1 -3 %, clorura mercurică 0,001-0,1 %, tiomersalul 0,01-0,5%, mercurocrom (sarea disodică a 2,7-dibromo-4-hidroximercuri fluoresceinei) 2%.

Dintre sulfamide menţionăm: sulfanilamida 3-5 %, sulfatiazolul 5-10 %, sulfacetamida 5 %, sulfobenzamida (marfenil), sulfatiourea 5-10 %).

Dintre antibiotice se utilizează numai cele care datorită toxicităţii ridicate nu permit administrarea peroorală: bacitracina 1-2

%, neomicina 2 %, gramicidina 0,02 %, gentamicina 0,2-0,5 %, kanamicina 0,5 %, oleandomicina 0,5 %, cloramfenicolul 0,5 - 3 %, sulfatul de oleandomicină 0,05 %.

Amfotericina sub formă de sare de calciu 0,5 %, clorhidratul de clortetraciclină 1 %, framicetina 0,5 - 1,5 %, tirotricina 0,1 %.

Cu acțiune antimicrobiană se mai folosesc: fusidat de sodiu 2 %, ihtiolul 10%, acidul boric 3 % ş. a.

Clorhexidina se foloseşte sub formă de gluconat sau diacetat 0,5-1 % în amestec hidroalcoolic (33-35).

Ihtiolul se formulează în concentrație de 2 % care se dispersează în apă de var sau soluția diluată de acetat bazic de plumb, pentru proprietățile antiseptice şi antiinflamatoare.

Acidul boric are proprietăți bacteriostatice şi fungistatice slabe.

Consiliul Societății de Farmacie din Anglia recomandă utilizarea cu prudență în cantități foarte reduse, nu se mai foloseşte la spălarea rănilor şi ulcerațiilor, dar poate fi folosit sub formă de comprese (30).

19.3.1.2. Loțiuni dermatologice cu acțiune antimicotică

În ultimii ani s-a înregistrat o creştere a afecțiunilor de origine micotică datorită contactului direct cu micete patogene dermatofite, mucegaiuri, blastomicete, actinomicete sau datorită unor cauze indirecte: prin utilizarea abuzivă a antibioticelor, corticosteroizilor, îmbrăcămintei de fibre sintetice etc.

Dermatomicozele sunt provocate de ciuperci denumite dermatophytes (Tricophiton, Epidermophyton, Microsporium) sau blastomicete ca: Crypttococcus, candida albicans.

Micozele pot fi: superficiale (dermatomicoze), micoze foliculare, nefoliculare, onicomicoze şi candidoze.

Substanțele care intră în formularea soluțiilor dermatologice antimicotice sunt: iod, sulf şi derivații, compuşi organici cu grupări -OH şi -COOH (alcooli, fenoli, acizi alifatici, aromatici) sau de grup funcțional azotat (săruri cuaternare de amoniu, derivați de clinolină, benzimidazol, benzotiazol ş. a.), antibiotice antimicotice: nistatin, amfotericina B, candicina, hamicina, lucimicina, derivații imidozolici: clotrimozol, miconazol, clorfenezin, econazol, peciloin,

tolnaftat, antimetaboliţi-flucitozina, derivaţi de nitrofuran: furazolidina, nitrofuralul, nitrofuroxima.

În ultimii 3 ani, Endo (Phytochemistry 1990) şi Orah (J. Nat. Prod.1991) raportează soluţii extractive vegetale cu proprietăţi antimicotice. Extracte apoase şi hidroalcoolice din planta Hyptis suavelens se folosesc în medicina populară indiană în tratamentul micozelor dermice şi în afecţiuni ale mucoasei bucale.

La o serie de plante inferioare (Basidiomicetae) s-au pus în evidenţă compuşi cu activitate antimicotică bună. În acest sens, Linderquist (Phytotherapie 1990) dă numeroase exemple de ciuperci şi principiile active antimicotice.

Gingirenona este principiul activ al rădăcinilor din Zingiber care se folosesc în Africa sub formă de extract hidroalcoolic pentru proprietăţile antimicotice.

Din nucşoară (Myristica fragrans) s-au izolat doi compuşi, derivaţi de rezorcinol, numiţi: Melabaricina B şi C cu activitate anticandida foarte bună. Ambii compuşi sunt înrudiţi (structural) cu Gingirenona A din rizom de Zingiber, substanţă cu proprietăţi antifungice recunoscute.

Dăm în continuare unele detalii de formulare şi detalii terapeutice specifice. Iodul se asociază adesea cu acidul salicilic, acid benzoic şi benzoat de sodiu sub numele de Tinctura Sabouraud când se foloseşte în tricofiţii, epidermofiţii interdigitale. Sulful este folosit sub formă de soluţii în sulfură de carbon sau în glicerină pentru micozele pielii şi ale unghiilor.

Dintre compuşii metalelor se foloseşte azotatul de argint sub formă de soluţie amoniacală în tratamentul onicomicozelor deoarece pătrunde uşor prin keratină (36).

Clorura de zinc în soluţie 8 %, sulfatul de zinc 2 % (soluţia Schweitzer) sau 4 % (soluţia D'Alibour) în asociere cu sulfatul de cupru 1 % manifestă evidente calităţi antimicotice. Zinc piritionul este zinc 2 - piridintiol cu acţiune bactericidă şi fungicidă, folosit în loţiuni ale pielii capului în concentraţie de 0,5 - 1 %. Acizii alifatici (acidul propionic, heptanoic, caprilic, undecilenic, sorbic) şi dintre cei aromatici: acidul benzoic, cinamic, salicilic dau rezultate favorabile în diferite micoze.

Dintre antibioticele utilizate în dermatomicoze sub formă de

soluții menționăm amfotericina B 3 % în intertrigo, paronichia, sub formă de pansament oclusiv, Pimaricina 1 % cu acțiune asupra Candidei, Aspergilus și dermatofiți. Lucimicina 1 %, Pecilocina 3000 UI/g și Natamicina 2 % în tratamentul dermatomicozelor (14).

19.3.1.3. Loțiuni cu acțiune antiinflamatoare

În formularea acestor loțiuni intră: hormonii corticosteroizi, uleiul de mușețel, azulene, clorofila, acidul gliciretic ș. a.

Hormonii corticosteroizi se folosesc în dermoterapie pentru următoarele avantaje: efect rapid, se dizolvă în solvenți variați, sunt compatibili cu majoritatea substanțelor active utilizate în dermatologie, nu dau fenomene alergice (38-41). Cu largi aplicații sunt utilizați: hidrocortizonul 1-2 %, prednisonul 0,5-1 %, dexametazonul 0,025 - 0,1 %, betametazon fosfat 0,1 %', fluorometolonul 0,025 - 0,05 %, triamcinolonul 0,1 %, fluorocinolonul 0,2 %, flumetazonul 0,02 % și fluorocortolonul 0,5 %. Se prescriu sub formă de loțiuni lavabile utilizate preferențial în zonele păroase ale corpului. Frecvent sunt asociați cu antibiotice când se exclud recidivările.

19.3.1.4. Loțiuni cu acțiune antipruriginoasă

Pruritul apare în urma excitării plexului subepidermic datorită enzimelor proteolitice din epiderm, ca rezultat al unei iritații primare sau reacții alergice.

Medicația antipruriginoasă este solicitată ca un tratament pur simptomatic, fiind asociată la tratamentul general etiologic sau patogenic în unele afecțiuni pruriginoase, cu sau fără leziuni, cum ar fi unele boli de piele: urticaria, pruritul senil sau pentru tratamentul pruritului care apare în cazul unor afecțiuni ca: parazitoze, autointoxicații prin dispepsii gastro-intestinale; dereglări hepatobiliare cronice, tulburări neuropsihice sau în diferite boli de piele cum sunt: scabia, pediculoza, infecțiile fungicide, urticaria, eczema, dermatita seboreică, lichen plan, pitiriazisul și psoriazisul.

Tratamentul cauzal se face printr-o medicație specifică, iar tratamentul simptomatic se face cu preparate topice: loțiuni, băi, unguente, spray etc.

În formularea loțiunilor antipruriginoase se aleg substanțe

medicamentoase care pot acţiona prin substituirea senzaţiei de prurit cu altă senzaţie, de tipul: alcool benzilic 2 %, cloralhidrat 15 %, fenol 0,1-1 %, timol 0,1-1 %, rezorcină 5-10 %, mentol 0,1-1 %, camfor 0,5 % şi gudroane ' 1-5 % sau cele care au efect anestezic local: percaina 0,5- %, anestezina 1-2 %, lidocaină 2-4 % ş. a. De asemenea, pot fi folosiţi şi agenţii antialergici ca: antihistaminice, corticosteroizi sau substanţe cu acţiune astringentă: săruri de bismut, mercur, zinc. După caz, se pot asocia cu antibiotice sau corticoizi. Dintre antihistaminice se prescriu: clorhidratul de prometazină 2 %, clorhidratul de antazolină 2 %, clorhidratul de difenhidramină 2 %, maleatul de mepiramină, maleatul de feniramină 1 %, clorfenoxamin 1,5 %.

19.3.1.5. Loţiuni cu acţiune astringentă

Substanţele astringente precipită proteinele, formează un strat protector şi întăreşte epiteliul, scad secreţiile, sunt folosite în scop protector, descongestionat, calmant în afecţiuni ca: eczeme, eriteme, dermite, arsuri.

În formularea loţiunilor astringente intră următoarele substanţe medicamentoase: sulfat de cupru 1 %, sulfat de zinc 2-4 %, oxid de zinc 10-30 %, acetat bazic de Pb cu 0,28 %, plumb sub numele de Aqua Goulardi (42), sulfatul de aluminiu 5-10 % în soluţie apoasă, sulfat de aluminiu şi potasiu sub formă de băi 2 % pentru combaterea hiperhidrozei, acetotartrat de aluminiu 10 %, în soluţie apoasă.

Sărurile de bismut se prescriu pentru proprietăţile astringente şi antiseptice sub formă de loţiuni-suspensii, azotatul bazic de bismut 10 %, carbonatul bazic de bismut 10 %, galatul bazic de bismut, oxiiodogalatul de bismut 5-10 %. Acidul tanic 9 % în soluţie hidroglicerinată este oficinalizat în Fo No (32) ca o loţiune indicată în ragadele mamare.

19.3.1.6. Loţiuni cu acţiune cheratolitică

Efectul cheratolitic este necesar în următoarele cazuri:

– pentru îndepărtarea stratului cornos îngroşat în diferite dermatoze hipercheratozice (psoriazis, eczeme, ihtioză, bătături, negi);

– tratamentul prin exfoliere (peeling) a unor dermatoze;

– pentru decaparea unor leziuni prin îndepărtarea depozitelor scuamoase de pe suprafaţa lor.

În formularea loţiunilor administrate în hipercheratoze intră următoarele substanţe active: acid salicilic 5 % - 10 %, singur sau asociat cu rezorcină 2-5 %, acid lactic 0,5-2 %. -

Tratamentele exfoliante se aplică în acnee, efelide etc. şi se utilizează în formulare: sulf, betanaftol, rezorcina, crizarobina, acid pirogalic.

19.3.1.7. Loţiuni cu citostatice şi antiproliferative

În dermatologie, utilizarea medicaţiei citostatice este corelată strâns cu două proprietăţi farmacologice: antiproliferativă şi imunosupresivă. Când se scontează pentru o acţiune antiproliferativă, având ca urmare atenuarea sau suprimarea răspunsului imunitar, este vorba de substanţe imunopresive, iar când medicaţia antiproliferativă se utilizează în scop antitumoral în afecţiuni în care ciclul epidemic este accelerat, este vorba de un efect citostatic. După nodul de acţiune, citostaticele sunt împărţite astfel: antimetabolice (citostatice), alkilizante (citotoxice) şi antibiotice antimitotice.

În formularea acestui tip de loţiuni se va ţine cont de toxicitatea crescută a acestor substanţe, contraindicaţiile multiple şi apropierea ce există între doza toxică şi cea curativă, cât şi de rezultatele de scurtă durată, ceea ce conduce la utilizarea unor doze de întreţinere. Substanţele antimetabolice se substituie prin compoziţia acidului folic, bazelor purinice şi pirimidinice sau unor aminoacizi în sinteza acizilor nucleici, blocând metabolismul acestora şi oprind proliferarea celulară. Dintre acestea, menţionăm: aminopterina, methotrexatul, 6-mercapatopurina, purinetolul, imuranul, 5-fluorouracilul, 2-tiouracilul, 6-azouracilul, azaserina.

Substanţele alkilizante au proprietatea de a bloca sinteza acizilor dezoxiribonucleici prin introducerea de grupe alkilice inhibând mitoza. Din această categorie fac parte: clorambucilul, ciclofosfamida, sarcolizina, tio-TEPA (Girostan), Mileran (Citosulfan), riatulan ş. a.

Substanţele antimicotice inhibă formarea fusului nuclear mitotic oprind în metastază diviziunea celulară. În această clasă intră

următoarele substanţe active: colchicina, democolcina, podofilina, actinomicina D, mitomicina C, vincristina, vincaleucoblastina ş. a.

În precancere ale pielii şi în cancere cutanate se aplică soluţii cu methotrexat 0,25-0,5 % când inhibă folatreductaza, împiedicând formarea tetrahidrofolatului, coenzimă necesară în sinteza ADN şi se împiedică procesul de diviziune celulară exagerată. Acest mecanism de acţiune a fost pus în evidenţă în epidermul psoriazic. În tratamentul epitelioamelor bazocelulare este indicat 5-fluorouracil 0,1-5 %, iar în veruci vulgare se prescrie sub formă de soluţii cu propilonglicol în concentraţie de 3 % (17).

În formularea antitumorală dermică sub formă de soluţii intră următoarele substanţe: clochicina 0,1-1 %, demecolcina 0,5 %, podofilina 15-20 %, mecloretamina hidroclorică 0,0125 - 0,05 % în soluţie apoasă poate da uneori sensibilizări.

În micozis fungoid şi cheloide s-au obţinut rezultate satisfăcătoare cu soluţii de endoxan şi Tio-TEPA 2 ‰.

19.3.1.8. Loţiuni folosite în viroze cutanate

Verucile sunt proliferări hiperkeratozice de natură virotică cu evoluţie lungă. Dependent de tipul clinic pot fi: plane, plantare şi vulgare. Verucile plane sunt papile mici, uşor proeminente, localizate pe frunte, faţă, dosul mâinilor, cele vulgare sunt excrescenţe keratozice cu suprafaţa neregulată plasate pe degete şi palme, iar cele plantare se dezvoltă în profunzimea pielii plantare.

În verucile plane se face în primă fază o decapare chimică cu o soluţie alcoolică de acid salicilic şi rezorcină 5-10 %, iar în verucile vulgare o decapare cu o soluţie din aceleaşi substanţe în concentraţie de 10-12 %. În ambele cazuri, urmează pensulaţia cu o soluţie de podofilină 25 % în ulei de parafină sau alcool.

În verucile plane, după decaparea chimică se face o singură aplicaţie a soluţiei de podofilină. Iar în verucile vulgare se fac 2-3 aplicaţii la interval de 2-3 zile, de fiecare dată contactul nu va fi mai mare de 6-8 ore. Are loc apoi spălarea cu apă şi săpun şi aplicarea de unguente cu antibiotice, pentru a evita infectarea. Aplicarea loţiunii nu se va face pe tegumentul sănătos.

Herpesul se caracterizează printr-o erupţie acută de vezicule grupate, provocată de un virus filtrabil.

Herpesul se localizează de obicei pe buze, obraji, degete, regiunea fesieră, mucoasa organelor genitale.

Tratamentul general cu antibiotice, chimioterapie antivirală, vaccinări, vitamine, estrogeni este indicat în formele intense, recidivante, pe când în herpesul banal este suficientă o medicaţie topică cu loţiuni:

– soluţii apoase slabe de rivanol sau permanganat de potasiu pentru băi;

– soluţii alcoolice de violet de genţiana sau albastru de metilen 1 %;

– soluţii de sulfamide, antibiotice.

În ultimii ani se folosesc loţiuni cu iodoxiuridină 1 %, agent antiviral.

Herpesul zoster (zona zoster) este o neuro-ectodermatoză acută, virotică. Este o erupţie veziculară care apare de-a lungul unui traiect nervos (zona intercostală), trigeminală oftalmică, toracobranhială.

Tratamentul general se asociază cu cel local. În acest scop se aplică loţiunea cu: acid salicilic 1,5 g, mentol 1 g, xilină 0,5, camfor 2 g, glicerină 5g alcool, de 70^{c} la l00g.

În stadii mai avansate cu vezicule deschise şi ulceraţii, se aplică soluţii cu rivanol 0,5 %, acid boric 2 %, violet genţiana 1 %.

19.3.1.9. Loţiuni cu acţiune epitelizantă

Medicamentele epitelizante favorizează procesul de cicatrizare. Procesul de cicatrizare prezintă 2 aspecte: proliferarea ţesutului conjunctiv şi epidemizarea leziunii. Ultimul aspect se desfăşoară în 2 etape: epidermizarea marginală şi etapa a 2-a care uneori nu se observă, apare o metaplaziere a unor ţesuturi de glande rămase în derm care dau naştere unor insule epidermice situate pe suprafaţa ulceraţiei urmărind să acopere restul suprafeţei.

În arsuri, răni ulcerate se prescriu sub formă de soluţii următoarele substanţe active reepitelizante: vitamina A 1 mil. UI %, alantoina 0,3-2 %, heparina 20.000 47 %, clorofila 1 %, ulei de peşte 5-10 %, aminoacizi (cisteină, glicocol, treonină), ulei de germeni de porumb 5-10 %, vitamina F. l-2% ş. a.

19.3.1.10. Loţiuni cu acţiune vasculotropă

Tulburările vasculare apar datorită stazei venoase care acţionează asupra sistemului venos. În acest cadru, afecţiunea cea mai discutată este ulcerul de gambă. Având în vedere originea sa multiplă, infecţioasă, neuropatică, hematologică, disglobulinemică, traumatică, vasculară ş. a., numărul de substanţe care dau rezultate favorabile este foarte mare. Soluţiile tamponate de tripsină 1,25 unităţi Anson % sau alfachimotripsină curăţă zonele necrotice ale ulcerului de gambă prin digestie enzimatică.

Cicatrizarea se va stimula cu cicatrizantele anterior descrise.

Fermenţii totali de pancreas 500 U. W., heparina sodică 5000 UI, hexaclorofen 1,5 %, Madiol fiole 2 %, extractul de placentă 4 %, singuri sau asociaţi cu neomicină 0,5-1 %, au dat rezultate bune în tratamentul ulcerului varicos de gambă.

Pentru acţiunea venotonică în terapeutică se utilizează cu succes şi următoarele produse: escină, extract total, din castan 5 %, esculetina, extract Hemamelidis fluid 0,8 %, extract de arnica uscat 0,1 %, singure sau asociate cu vitamina B_{12} vitamina E, ulei volatil de coada şoricelului, derivaţi cortizonici, clorofilă.

19.3.1.11. Loţiuni cu acţiune revulsivă

Loţiunile revulsive au efect stimulator şi de normalizare a circulaţiei sanguine defectuoase, prin vasodilataţia pe care o produce. Se utilizează în diferite alopecii (peladă, alopecii seboreice), în degerături.

În formularea acestor loţiuni intră următoarele substanţe active: acidul acetic 2-3 %; formolul 0,5-2 %, terebentina 5-10 %, acetona, iodul 1-2 %. eterul 5-10 %, uleiul de cad 2-5 %, acidul salicilic 1-2 %, pilocarpina, chinina, rezorcina 2 %, camfora 5^10 %, nicotinatul de etil sau de metil 2-3 %, nitroglicerina 0,1-0,5 % în ultimul timp. De asemenea cu efecte revulsive acţionează şi unele tincturi de: ardei 3%, cantarida ş. a.

19.3.1.12. Loţiuni antiseboreice şi antiacneice

Seboreea

Seboreea este o stare patologică a glandelor sebacee

caracterizată prin emanarea unui flux de grăsime la suprafața pielii și părului datorată unei produceri exagerate de sebum.

Etiologia seboreei este multiplă, ereditară, stresul, infecții locale cutanate, tulburare generală a organismului ş. a.

În *secreția seboreică* se găsesc germeni microbieni ca: stafilococ, bacili care generează infecții cutanate, larve hexapode ale acarionului Demodex folliculorum, precum şi un germen special, denumit Microbacilul seboreei, ultimele două sunt specifice filamentului seboreic.

Simptomatologia se manifestă prin: piele grasă, lucioasă, cu pori dilatați, uşoară hipercheratoză a epidermei. Pielea are aspect galben murdar sau cenuşiu; apar comedoanele care rezultă prin hipertrofierea celulelor cornoase în orificiile pilosebacee.

Simptomele apar adesea la pubertate, evoluează în adolescență, iar la maturitate se intensifică la menopauză, apoi se atenuează cu vârsta. Trebuie să se facă distincție între seboreea fiziologică şi cea patologică. Seboreea fiziologică este un răspuns al glandelor seboreice față de acțiunea stimulantă a hormonilor androgeni din pubertate. Trecerea de la forma fiziologică la cea patologică se datorează unei schimbări cantitative şi calitative a hormonilor sexuali care duce la perturbarea raportului androgeni/estrogeni. Androgenii cresc secreția sebacee în timp ce estrogenii o scad.

pH-ul pielii devine alcalin când scade capacitatea de autoapărare.

Tratamentul este local şi general.

Tratamentul local se aplică dependent de forma uşoară, accentuată sau severă a seboreei.

– În seboreea uşoară se utilizează spălarea feții cu apă caldă şi săpun acid. Se aplică loțiuni ce au în formulare următoarele substanțe active astringente: acid citric 0,5 %, alaun 2 %, acid boric 2 %, acid tartric 0,5 %, tinctura benzoe 4 % la care se pot adăuga acid salicilic, camfor, rezorcină. Vehiculele utilizate sunt: apa distilată, şi, mai frecvent, amestecul hidroalcoolic de 45^{C}-70^{C}.

Rezultate bune s-au obținut în seboreea uşoară prin folosirea compreselor cu infuzii de plante şi a măştilor faciale. Pentru comprese se folosesc florile de muşețel, lavandă, nalbă din care se

iau 20 g pentru 1 l apă la prepararea infuziei. Compresele se mențin 10-20 minute.

Măștile se aplică de 2 ori pe lună și folosesc: albuș de ou, zeamă de castraveți, roșii, drojdie de bere dispersată în apă, suspensii de caolin, oxid de zinc, amidon. Se aplică prin pensulare și se mențin 15-25 minute, după care se îndepărtează.

– Formele accentuate de seboree se vor trata după următoarele indicații: masaj facial, 1-3 ori pe săptămână, apoi se aplică o loțiune care poate avea în formulare una sau câteva din următoarele substanțe active: sulf precipitat 1-3 %, alcool camforat 10 %, acid salicilic 1 g %, rezorcina 2 %, borax 1-2 %, sulfat de zinc 0,1-1 %, sulfat de cupru 0,05 - 0,03 % ș. a.

– Formele severe de acnee vor fi tratate de medicul dermatolog, care elaborează loțiuni cu următorii agenți terapeutici: sulfură de carbon 25 %, tetraclorură de carbon 25 %, xilol 25 %, sulf 3.5 %, ulei de cad 2,5-5 %, coaltar 2 %, hexaclorofen 1 -2 % ș. a.

Acneea

Este o inflamație cronică a foliculilor pilosebacei însoțită de o retenție sebacee și care se asociază de obicei seboreei.

Etiologia acestei afecțiuni este multiplă: ereditară, disfuncție endocrină, avitaminozele, disproteinemiile, alimentația nerațională, tulburările digestive de tipul hiper sau hipoacidității gastrice, constipație, colita, bolile parazitare.

Din leziunile acneice s-au izolat agenți microbieni: Corynebacterium acnes, Microbacilul acneei și stafilococul alb.

Literatura (43) citează numeroase forme clinice de acnee: comedoniană, papiloasă, papilopustuloasă, nodulară, flegmonoasă, chistică, miliară, conglobată, necrotică, cheloidiană, medicamentoasă, rozacee, hipertrofică.

Acneea comedoniană este caracterizată printr-un număr mare de comedoane. Comedoanele sunt dopuri formate din sebum și celule cornoase care impregnează porii foliculari dilatați. Mai sunt denumite „puncte negre”, deoarece au culoarea neagră datorită oxidării cheratinei. Secreția comedoniană are agenții microbieni amintiți. La expulzarea prin presiune a comedonului, din cauza unei infecții, celulele din jurul resturilor comedonului se transformă în

puroi şi generează o papilofistulă. Comedoanele se evacuează cu ajutorul unui extractor special de comedoane Acneea papiloasă se caracterizează prin existența papilelor care sunt centrate sau nu de comedoane.

Acneea papilopustuloasă se caracterizează prin existența papilopustulelor şi este forma obişnuită a acneei juvenile.

Acneea nodulară are noduli duri care se resorb spontan sau progresează spre supurație, lăsând cicatrice inestetice.

Acneea flegmonoasă are abcese profunde, dureroase.

Acneea chistică prezintă chisturi cu aspect de tumorete care lasă cicatrice.

Acneea miliară se caracterizează prin papile mici, supurație discretă şi fără comedoane.

Acneea conglobată este o acnee cronică, supurantă.

Acneea necrotică prezintă papile foliculare la nivelul cărora apare o necroză care produce cicatrice.

Acneea cheloidiană este o inflamație cronică a foliculului pilosebaceu din regiunea cefei.

Acneea profesională este generată de contactul cu o serie de substanțe chimice, petroliere, gudroane, uleiuri ş. a.

Acneea medicamentoasă este generată de administrarea irațională a unor medicamente: ACTH, hidrazidă, bromuri, corticoizi ş. a.

Acneea hipertrofică, numită „Rinofima", se caracterizează printr-o hiperplazie a țesutului conjunctiv şi a glandelor sebacee ale nasului.

Acneea rozacee se caracterizează printr-o roşeață permanentă a feței însoțită de papilopustule acneiforme.

Tratamentul acneei se face pe o cale generală şi locală.

Tratamentul local se face prin introducerea unei igiene foarte riguroase şi spălături zilnice cu apă caldă şi săpun şi prin aplicarea loțiunilor degresante, antiseptice şi astringente. Dăm în continuare formulări ale acestor loțiuni:

– trietanolamină 1 g, apă distilată q. s. ad 100 g.

– Tinctura benzoe 2 g, mentol 0,5 g, sulfat de zinc 0,25 g, alcool 15 g, apă distilată q. s. ad 10 g.

– Alcool, acetonă, apă distilată ... 50 g.

Loțiunile cheratolitice au rolul de a înlătura dopurile cornoase. Se utilizează următoarele formulări:

– acid salicilic 0,5 % - 2 g, rezorcină 1 g, apă distilată q. s. ad 100g;

– acid salicilic, acid tartric ... 5 g, alcool camforat q. s. ad 100g.

După înlăturarea comedoanelor pot fi aplicate loțiuni în formularea cărora intră diferite substanțe active: sulf coloidal 5-10 %, ihtiol 5 %, sulfacetamidă sodică 5-10 %, vitamina B_6, 2 %, estradiol 0,2 %, dietilstilbestrol 0,175 %, alcool izopropilic 20 %, tioxolonul 0,2-0,5 %, alese după necesitate.

În tratamentul acneei sunt preferate loțiunile ca formă farmaceutică și nu vor aplica unguente grase.

19.3.2. Exemple de loțiuni medicamentoase realizate de industria noastră de medicamente (44)

Asorian

Soluția „Asorian" conține fluocinolon acetonid, alantoină, dimetil sulfoxid și propilenglicol.

Preparatul topic are acțiune intensă antiinflamatoare, antialergică și antipruriginoasă prin derivatul cortizonic, alantoina favorizează procesul de vindecare, iar sistemul de cosolvenți realizează solubilizarea și facilitează penetrația substanțelor active prin piele.

Preparatul este indicat în aplicații locale pe piele, la început de 2 ori/zi apoi odată/zi.

Se va evita aplicarea pe suprafețe întinse de piele denudată și tratamentul prea îndelungat; se vor feri ochii.

Burovin

Burovin reprezintă o soluție instant cu acțiune antiinflamatoare.

Se prezintă sub formă de comprimate; comprimatul nr.1 conține acetat de calciu și comprimatul nr.2 conține sulfat de aluminiu amoniacal și acid tartric.

La administrare fiecare din cele 2 tipuri de comprimate se dizolvă separat în câte 250 ml apă rece care se amestecă. Se folosește soluția decantată sub formă de comprese pe pielea nelezată pentru acțiunea astringentă și slab antiseptică cu indicații în dermatoze neexudative, epidermodermită veziculară, arsuri de gradul I.

Carmol

Soluția hidroalcoolică pentru uz extern care conține aldehidă cinamică, mentol, ulei de pin. Aplicat pe piele are acțiune iritantă-revulsivă, favorizează pierderea de căldură, calmează pruritul. Este indicat în gripă, febră mare, mialgii, convalescență, prurit cutanat.

Se administrează sub formă de frecții.

Clavusin

Soluția conține: acid salicilic, acetonă, acid lactic și alcool. Are acțiune keratolitică activă. Este indicată în clavus (bătături) sub formă de pensulare locală.

Clorhexidin

Soluție cu diacetat de clorhexidină 1 %, alcool izopropilic; este condiționată în flacoane spray.

Preparatul este folosit pentru dezinfecția preoperatorie a pielii, este eficient în dezinfecția mâinilor (33) sau pentru dezinfecția locului în care se face injecția.

Clotrimazol

Soluție alcoolică de 1 % clotrimazol. Are acțiune antimicotică cu spectru larg, activ față de dermatofiți, candida și alte levuri, Malassezia furfur (pitiriazis versicolor); antitricomonazic, antibacterian activ față de Corynebacterium minutissima (eritrasma) și diferiți germeni gram-pozitivi.

Este indicată în dermatomicoze, candidoze, vaginită cu Candida, trichomonas.

Decaderm

Soluție care conține 0,5 % clorură de dequaliniu. Are acțiune antiseptică, antibacteriană și antifungică, activ față de multe bacterii gram-pozitive: Treponema Vincenti, candida albicans și unele specii de Tricophyton.

Este indicat în piodermite şi dermatoze fungice, arsuri, plăgi, ulcere varicoase infectate.

Se administrează sub formă de aplicaţii locale.

Frecţie galenică

Soluţia conţine mentol, eter acetic într-un vehicul hidroalcoolic. Are aceeaşi acţiune şi indicaţii ca şi produsul „Carmol".

Pansterină

Soluţia conţine acid salicilic, mentol, albastru de metilen, diaminometilacridină, dizolvate într-un amestec hidroalcoolic. Se foloseşte în dermatomicoze superficiale intertrigo sub formă de aplicaţii locale, odată pe zi.

Pilofort

Soluţia conţine bromură de cetilpiridiniu, sulfacetamidă sodică, alcool, ulei de lavandă şi apă.

Este indicată în alopecii şi dermatite.

Revulsin

Este o soluţie hidroalcoolică de nicotinat de benzil 3 %.

Acţionează ca vasodilatator local şi este indicat în durerile reumatice articulare şi musculare, hematoame. De asemenea, este indicat în afecţiunile vasculospastice periferice: bronşite cronice, pleurezii.

Romazulan

Soluţia conţine extract de muşeţel, oleu de muşeţel cu azulen şi tween 80.

Se administrează sub formă diluată 1 % în afecţiunile inflamatorii ale pielii pentru acţiunea antiinflamatoare şi slab antiseptică.

Salirom

Soluţia conţine extract de ardei, clorură de sodiu, amoniac, acetonă, salicilat de metil, alcool şi apă.

Este indicat în dureri reumatice, musculare, stări gripale.

19.3.3. Loțiuni cosmetice

Cosmetologia este ştiinţa care se ocupă cu menţinerea şi asigurarea frumuseţii maxime a corpului omenesc şi în special a epidermei. Etimologic: Kosmeticos = podoabă, arta de a-şi face toaleta şi logos = ştiinţă; este o ramură a dermatologiei care se ocupă de bioestetica organismului.

19.3.3.1. Loțiuni cosmetice pentru față

În cadrul preparatelor cosmetice pentru îngrijirea feţei primul loc este ocupat de loţiunile cosmetice pentru faţă. Acestea sunt preparate lichide destinate activării circulaţiei sanguine şi pentru stimularea funcţiilor biologice ale pielii (43). Ele se aplică facial la îngrijirile de dimineaţă sau seara, înainte de aplicarea fardului şi după aplicarea cremelor de curăţat.

La folosirea loţiunilor cosmetice pentru faţă trebuie să se ţină seama de unele reglementării:

• se va face o diagnosticare cosmetică a pielii când se stabileşte tipul de ten: gras, uscat, normal;

• pentru tenurile uscate şi normale se utilizează loţiuni apoase sau cu cel mult 10% alcool;

• pentru tenurile grase, concentraţia alcoolică variază între 42°-50°;

• se va evita aplicarea apei de colonie (70^{C}), a eterului, acetonei, sulfurii de carbon, tetraclorurei de carbon, care degresează iniţial apoi stimulează secreţia glandelor sebacee;

• loţiunile alcaline se vor folosi numai la tenul gras şi seboreic;

• la demachierea obrazului nu se vor folosi loţiuni astringente, alcoolice, glicerinate.

După efectul pe care-l produc, loţiunile sunt: acidifiante, alcalinizate, tonice, emoliente, astringente, antiseptice, degresante, demachiante etc.

Loţiuni astringente

Sunt utilizate la tenul gras, înainte de a aplica pe faţă un machiaj, după aplicarea cremelor şi loţiunilor de curăţire.

În formularea lor utilizează alaun 1-2 %, sulfat de zinc 0,2 % acid lactic 2 %, acid boric 1%, alese după caz, dizolvate în ape aromatice, infuzii de plante sau amestecul hidroalcoolic de 20^{C}.

Loțiuni acide

Sunt indicate pentru tenurile uscate, normale.

Pot fi utilizate formulările:

- Soluție de acid boric 3 %;
- Oțet de 9° 20 g, sare de lămâie 20 g, apă 60 g.
- acid salicilic 1 g, mentol 0,2 g, alcool 20 g, apă la 100g.

Loțiunile alcaline utilizează în formulare: borax 2 %, lactat de sodiu 2-5 %, trihidroximetilaminometan 1-3 %.

Loțiunea antirid utilizează în formulare sulfat de aluminiu 1 % în apă de trandafir.

Loțiuni pentru albirea tenului

Loțiunea mult utilizată în practica cosmetică națională are următoarea formulare: camfor 1 g, hidrochinonă 3 g, rezorcină 1 g, acid fosforic 5 picături, tinctură de benzoe 2 g şi apă până la 150 g.

Loțiunile pentru îndepărtarea petelor şi a pistruilor (efelidele) utilizează în formularea lor, după caz, următoarele substanțe active: perborat de sodiu, perhidrol, peroxid de magneziu, săruri de bismut şi mercur, acizii: citric, tartric, fosforic, boric, salicilic.

Loțiuni faciale utilizate în cosmetica masculină. În acest cadru se disting 2 tipuri: loțiuni înainte de ras şi loțiuni după bărbierit.

Loțiuni utilizate înainte de ras

Loțiune răcoritoare şi astringentă are următoarea formulare: acid lactic 80 % 0,5 g, acid boric 2 g, mentol 0,5 g, alcool 35 g, tinctură de salvia 10 g parfum 10 picături şi apă distilată 50 g.

Loțiunea de ras, înviorătoare, descongestionată are

următoarea formulare: mentol 0,5 g ulei de lavandă 0,5 g, acid lactic 70 % 0,2 g, acid boric 1 g, tinctură de sunătoare sau gălbenele 5 g, glicerină 0,5 g, alcool 40 g, apă distilată 50 g.

Loțiuni utilizate după ras

Formulări complete:

Pentru ten uscat: acid salicilic 0,1 g, mentol 0,03 g alcool, 5 g apă de roze 45 g, apă de hemamelis 50 g.

• Extract de hemamelis 3 g, alcool 15 g, acid boric 0,5, mentol 0,05 g, apă distilată 85 g.

Pentru ten normal: acid salicilic 0,1 g, metanol 0,03 g, apă de roze 45 g, apă de hemamelis 50 g, acid lactic 80 % 0,5 g acid boric 0,2 g, alcool 45 g, apă 60 g.

• acid salicilic 0,15, acid lactic 0,8 g, tinctură benzoe 20 picături, alcool 20 g, apă distilată 80 g.

Pentru ten gras: alaun 1 g, acid salicilic 1 g alcool 50 g apă distilată la 100 g;

• acid lactic 80 % - 1 g, alcool 60 g, eter acetic 0,05 g, parfum 20 picături apă la 100 g.

• acid lactic 0,8 g, alaun 1,5 g alcool 40 g, apă la 100 g:

19.3.3.2. Loțiuni cosmetice capilare

Loțiunile cosmetice capilare sunt utilizate pentru stimularea pilogenezei şi tonifierea firului de păr.

În formarea acestora nu sunt indicate: glicerina care umezeşte şi acumulează murdărie şi substanțele alcaline şi acide care modifică culoarea părului.

Dependent de scopul urmărit, sunt loțiuni capilare care îndepărtează seboreea pielii capului, altele favorizează pilogeneza în alopecie sau în calviție. În această categorie intră şi soluțiile utilizate în igiena şi estetica părului.

Loțiuni utilizate în seboreea pielii capului

Seboreea constă dintr-o hipersecreție de sebum care dilată canalul glandei sebacee şi eliberează un flux de sebum semifluid care acoperă pielea capului şi părul dându-i aspectul gras.

Fluxul seboreic este precedat, însoțit sau urmat de stări de

descuamaţie şi alterări ale foliculilor piloşi.

Pentru stările de descuamaţie (mătreaţă) sunt indicate loţiuni cheratolitice cu următoarele formulări:

• Acid salicilic 3 g., rezorcină 3 g, ulei de ricin 5-10 picături, alcool 70° - 200 g;

• Rezorcină 3 g, tinctură de China 3 g, tinctură laborandi 5 g, acid salicilic 3 g, acid benzoic 3 g, alcool 50° - 150 g.

Loţiunile cu sulf sunt foarte apreciate în tratarea seboreei capului. În acest scop este indicată utilizarea sulfului coloidal obţinut din asocierea: tiosulfat de sodiu 10 %, cu acid citric sau tartric 2 % în soluţie hidroalcoolică de 42°, sau prin folosirea de substanţe organice cu sulf: cisteină, cistină, tiofen ş. a. La acest tip de loţiuni se mai utilizează vitaminele: B_6, A, E, F, uleiul cad, acidul pantotenic, pantotenatul de calciu, clorofila ş. a.

Loţiuni care favorizează pilogeneza

Aceste preparate au o acţiune stimulatoare şi revulsivă care duc la creşterea cantităţii de sânge ce irigă foliculul pilos şi odată cu aceasta se realizează o alimentare suplimentară cu substanţe nutritive a acestui nivel de aplicare.

Formulările acestor preparate cuprind adesea următoarele substanţe: nitrat de potasiu, novocaină, pilocarpină, acid acetic, tincturi revulsive (tinctura de China, tinctura de ardei, tinctura de cantarida), în diferite asocieri.

Preocupările pentru stimularea creşterii părului citează cu efecte remarcabile următoarele substanţe: vitaminele F, E, A, acidul pantotenic, pantotenatul de calciu, inozitolul, acizii aminaţi: tirozina, triptofan, lizina, precum şi hormonii estrogeni.

Cercetări recente (1987) în SUA raportează rezultate deosebit de spectaculoase prin utilizarea loţiunilor cu minoxidil 5 %, după 12 săptămâni de administrare.

Ca vehicule se utilizează amestecurile hidroglicerinate sau hidroalcoolice la care concentraţia optimă a alcoolului este de 42° - 70°.

Loţiunile capilare se aplică sub formă de fricţiuni ale pielii capului, în alopecie sau în calviţie.

Prin alopecie se înţelege o cădere parţială sau totală a părului

de pe pielea capului.

Palada este una din cele mai frecvente alopecii necicatriciale. Ea apare pe pielea capului dar poate apărea pe barbă, sprâncene sau alte zone păroase.

Spre deosebire de alopecie care reprezintă o cădere temporară a părului, calviţia constă în căderea totală a firelor de păr de pe pielea capului.

Exemple de loţiuni care favorizează pilogeneza:

• Nitrat de pilocarpină 0,20 g, nitrat de potasiu 0,15 g. acetonă 8 g, alcool diluat 80 g, apă distilată până la 100 g;

• Amoniac 3 g, ulei de terebentină 3 g, alcool camforat 89 g;

• Tanin 3 g, ulei de ricin 4 f, balsam de Peru 1 g, tinctură de China 5 g, tinctură de coji de portocale 3 g, alcool diluat 150 g.

O formulare de loţiune (43) capilară cu un conţinut complex este următoarea: complex de aminoacizi hidrolizat 0,25 g, cantaridină 0,002 g, azotat de pilocarpină 0,013 g, clorhidrat de chinină 0,013 g, rezorcinol 0,025 g, nicotinat de benzil 0,005 g, vitamina PP 0,025 g, acid pantotenic 0,025 g, vitamina B_6 0,015 g, inozitol 0,05 g, acid ribonucleic 0,01 g, acid paraaminobenzoic 0,02 g, alcool 50 g, apă la 100 g. Loţiunea este indicată în alopecia seboreică, seboree, prurit al pielii capului, pitiriazis steatoid.

19.3.3.3. Loţiuni cosmetice cu substanţe biostimulatoare

În această categorie se disting următoarele tipuri:

Loţiuni cu vitamine

S-a propus folosirea vitaminelor în preparatele cosmetice sub formă de soluţii apoase, eficacitatea preparatelor liposolubile fiind mai redusă.

Atât vitaminele liposolubile cât şi cele hidrosolubile pot fi absorbite prin piele, fapt ce justifică utilizarea lor în preparatele cosmetice.

Acidul pantotenic, clorhidratul de pirodoxină, pantenolul, acidul panganic, substanţe din complexul vitaminele B au acţiune favorabilă asupra tegumentelor şi se folosesc la obţinerea unor preparate cosmetice pentru piele sau păr.

Conţinutul în substanţe din grupul vitaminelor B explică

folosirea topică a loţiunilor cu lăptişor de matcă sau cu polen.

Sucurile bogate în vitamina C se folosesc în loţiuni pentru îndepărtarea excesului de pigmentare, formarea de melanină fiind încetinită de reductori. Se folosesc cu 3-5 % suc de lămâie; preparat activ în tratamentul seboreii.

Riboflavina are rol important în schimburile tisulare şi provine sau combate eritemele sau ulcerele cutanate.

Vitamina B_6 se prescrie în tratamentul unor manifestări cutanate datorate pelagrei.

Vitamina B_{12} este utilă în loţiunile dermatocosmetice pentru ameliorarea stărilor de intoleranţă alergică şi a dermatitelor de contact.

Vitamina PP, care reglează procesele de respiraţie celulară, este indicată în dermopreparatele care acţionează împotriva acţiunii frigului.

Extractele naturale care conţin: flavonoide, rutozide şi vitamina P obţinute din: castan, viburn, coji de citrice, hamamelis sunt folosite pentru calităţile lor de a restabili circulaţia normală a sângelui în capilarele periferice.

De asemenea şi vitaminele liposolubile: A, D, E, F sunt beneficie pentru troficitatea pielii.

Vitamina A stimulează direct celulele pielii, duce la obţinerea unui efect tipic mai intens şi pielea capătă un aspect mai frumos. Se foloseşte în concentraţie de 1 -2 %.

Vitamina A acid este utilizată în produse antiacneice sub formă de soluţie alcoolică 0,1 %.

Vitamina A aldehida (Retinol) se foloseşte în conc. de 0,05 - 2 % în loţiuni când se poate asocia cu rezorcina pentru tratamentul cheratozelor actinice.

Vitamina D, alături de vitamina A, este eficace în tratamentul eczemelor.

Vitamina E este în cantităţi apreciabile în uleiul de germeni de grâu, este eficace mai ales în combaterea acneei, accelerează proliferarea celulelor epidermice.

Vitamina H (factorul pielii) contribuie la sintetizarea colesterolului şi grăsimilor şi combate disfuncţiile vasculare.

Vitamina F sub formă de esteri ai acizilor grași nesaturați este activă în tratamentul rănilor, seboreei, eczemelor ș. a.

Loțiuni cu hormoni

Hormonii cu aplicații cutanate sunt cei sexuali (progynon, hormonul folicular, testosteronul sau extractele de testicule) precum și așa numiții „hormoni ai pielii".

Se mai folosesc și substanțe cu acțiune similară hormonilor: histamina, extractele de glande: tiroidă, hipofiză, timus.

Aplicarea topică a hormonilor estrogeni mărește capacitatea de retenție a apei și de refacere a epidermului, în cazul pielii îmbătrânite, prin diminuarea ridurilor, sporind în același timp și elasticitatea epiteliului. Deoarece, hormonii au tendința să se resoarbă prin piele, se vor utiliza în concentrație de 10.000 UI/30 g produs pentru a realiza un produs eficient topic.

Ca materii prime cu hormoni se pot folosi: hormoni puri, extracte de piele, și extracte obținute din diferite glande endocrine.

Dintre hormonii puri menționăm: cetohidroxiestrina, trihidroestrina, tiroxina, pituitrina, progesterona, testosterona, estrona ș. a.

Extractele de piele sunt cele obținute din pielea de bovine și rozătoare.

Extractele de placentă sunt donatoare de hormoni, gonadotropine, progesteronă și aminoacizi.

Pregnenolona este 3 hidroxi-pregn-5 en-20-ono, un steroid sintetic cu acțiune hormonală. Se știe că pregnenolona și acetatul de pregnalononă produc o întinerire a pielii, având efecte similare cu propionatul de testosteronă. Soluțiile alcoolice 1 %, duc la refacerea pielii, fără să apară efecte sistemice. Aplicarea pe pielea îmbătrânită, timp de 6 luni, a dus la ameliorarea ridurilor, creșterea părului și intensificarea transpirației locale, la ambele sexe ale pacientelor.

Triamcinolonul acetonid și fluocinolonul acetonid, accelerează fenomenele de îmbătrânire.

Loțiuni cu alte substanțe biostimulatoare

Tratamentul cutanat cu nucleozide, mai ales inozină și guanozină oprește procesul reducerii musculaturii, a fibrelor elastice și colagene care se află sub piele, acționează prin încetinirea

reducerii filamentelor, a plăcilor care se află sub şi între celule, permite prevenirea sau îndepărtarea ridurilor, expresii precoce şi evidente ale îmbătrânirii cutanate, datorate mai ales unei pierderi de proteine din piele.

Un alt principiu biologic utilizat pentru menţinerea elasticităţii pielii este elastina.

Elastina este o proteină fibroasă cu structură spiralată care se găseşte în derm, sub formă de fibre. Cu vârsta, fibrele de elastină, se rarefiază şi astfel apar ridurile.

Elastina, solubilă liofilizată poate fi prelucrată în loţiuni ce se aplică zilnic sau seara când se obţin rezultate favorabile în aspectul şi tonicitatea pielii.

Un alt activator al schimburilor trofice la nivelul ţesuturilor pielii este acidul hialuronic exogen sub formă de sare de sodiu. Are acţiune antiexudativă, vasculoprotectoare şi fibrinogenetică care determină o regenerare tisulară: Se prelucrează sub formă de soluţii 0,02 % în ser glucozat 5 % care se aplică sub formă de spray de 2-3 ori/zi. Se evită folosirea îndelungată care poate duce la sensibilizare.

19.3.4. Loţiuni de protecţie

Capacitatea de autoprotecţie a pielii scade când intensitatea sau durata de acţiune a unui agent fizic, chimic sau infecţios depăşeşte anumite limite şi apar dermatozele. În cadrul acestora, dermatozele profesionale reprezintă aproximativ 60-70 % din totalul bolilor profesionale şi aproximativ 10 % din totalul afecţiunilor cutanate (45, 46).

În contextul măsurilor profilactice destinate să evite apariţia dermatozelor profesionale, un rol important revine preparatelor care protejează pielea sau limitează contactul cu noxele exogene. Astăzi preparatele protectoare reprezintă o grupă delimitată de preparate dermatologice (47, 48, 49, 50, 51, 52).

Preparatele farmaceutice de protecţie se pot prezenta sub formă de: soluţii, emulsii, suspensii, unguente, creme, spray-uri; se întâlnesc în literatură şi sub denumirea de „compoziţii protectoare ale pielii".

Preparatele de protecţie sunt indicate în special pentru

protejarea mâinilor şi eventual şi a antebraţelor, atunci când folosirea mănuşilor nu este posibilă (52, 53).

Preparatele de protecţie sunt utile în industrie şi alte sectoare de producţie, dar şi în gospodărie, când se folosesc diferiţi detergenţi, produse chimice sau solvenţi care pot cauza iritaţii ale pielii (54). Preparatele de protecţie trebuie să îndeplinească următoarele condiţii de calitate:

– să aibă acţiune protectoare faţă de substanţele nocive împotriva cărora se întrebuinţează;

– să nu se dizolve în apă şi să nu se amestece cu substanţele nocive;

– să aibă consistenţă bună care să permită o aplicare corespunzătoare pe tegumente, fără a crea o piedică în muncă;

– să fie suficient de aderente de piele încât să formeze un film continuu care să nu se îndepărteze uşor în condiţiile normale de lucru;

– să nu impurifice materialele cu care se lucrează; să nu le schimbe sau să le diminueze calităţile.

– să nu fie iritante sau sensibilizante pentru piele şi să nu împiedice schimburile normale ale acesteia;

– să se îndepărteze cu uşurinţă după îndepărtarea lucrului;

– să se conserve bine;

– să nu constituie mediu prielnic pentru dezvoltarea microorganismelor;

– să fie ieftine.

În practică, sunt formulări de diferite tipuri de preparate, adecvate diferitelor tipuri de noxe; unele din ele joacă rol de barieră mecanică, iar altele joacă rol de barieră mecano-chimică.

19.3.4.1. Loţiuni protectoare cu rol de barieră mecanică

Preparatele protectoare cu rol de barieră mecanică tip soluţii sunt formulate din solvenţi ca atare, uneori conţin şi antiseptice care prin aplicare pe piele realizează un film protector faţă de noxa industrială. Dependent de liofilia lor, pot fi hidrofobe când realizează protecţia faţă de mediul umed sau cu caracter hidrofil când realizează protecţia faţă de solvenţi organici, uleiuri minerale, vopsele etc.

19.3.4.1. a. Loţiuni cu caracter hibrofob

Loţiunile cu caracter hidrofob folosesc următorii agenţi: ulei de parafină, uleiuri vegetale, uleiuri de silicon.

Siliconii numiţi şi polisiloxani sunt compuşi de condensare macromoleculară având un schelet constituit din atomi de siliciu şi oxigen, regulat intercalaţi, valenţele libere ale siliciului fiind saturate prin radicali organici: metil, fenil, vinil etc. (fig.19.4.)

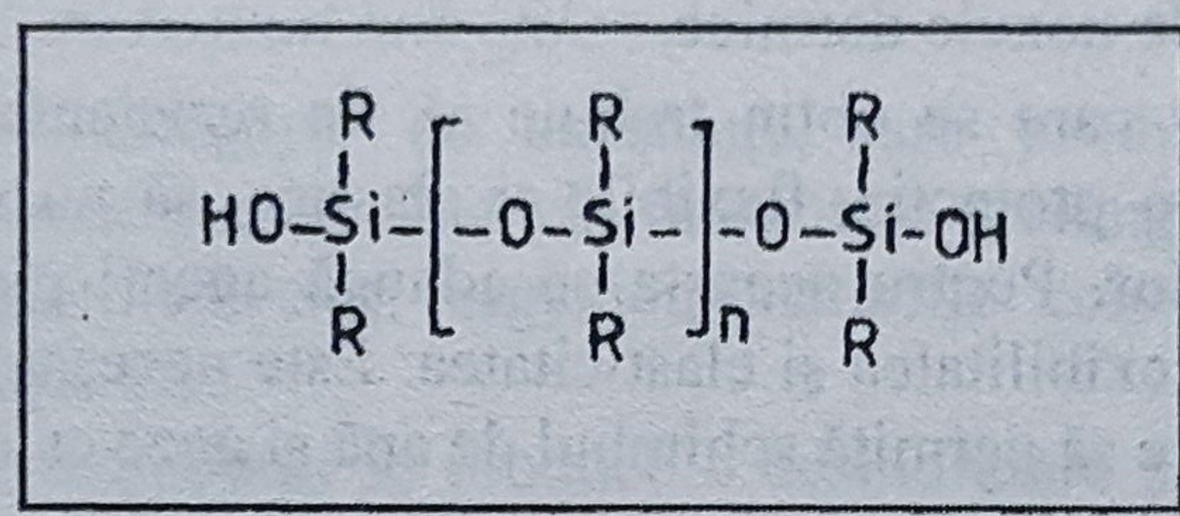


Fig.19.4. Formula generală a siliconilor

La prepararea loţiunilor cu siliconi sunt folosite uleiurile cu o vâscozitate cuprinsă între 30 şi 500 c ST; sunt preferaţi derivaţii metilici denumiţi dimeticone. Uleiurile de silicone sunt fluide, limpezi, incolore, inodore, nevolatile, îşi menţin nemodificată vâscozitatea la variaţii de temperatură; nu reacţionează cu substanţele cu caracter acid sau alcalin, nu atacă metalele şi sunt foarte rezistente faţă de fenomenul de oxidare, nu râncezesc şi pot fi conservate un timp nelimitat.

Din punct de vedere biologic sunt inerte şi netoxice, oricare ar fi calea de administrare.

Utilizarea uleiurilor de siliconi în dermatologie prezintă un interes deosebit prin inocuitatea lor absolută şi tensiunea superficială redusă permiţând o întindere uşoară şi rapidă. Pelicula de siliconi se etalează pe relieful cutanat, este puternic hidrofobă şi nu permite aderarea murdăriei.

Deşi puternic hidrofobe, peliculele de siliconi rămân permeabile la vapori de apă, nu împiedică transpiraţia şi evită riscul de macerare a epidermului.

Pentru a obţine un efect protector J. Jacob (55) consideră că preparatele dermice trebuie să conţină cel puţin 10 % ulei de siliconi, Luke (56) menţionează un conţinut de 20 % şi afirmă că anumite concentraţii, de peste 20 %, nu dau rezultate superioare. După alţi

cercetători (Orlowski 57) concentrația poate crește până la 50 %, putându-se folosi chiar uleiul de siliconi ca atare sub formă de spray (58,59).

Loțiuni peliculogene hidrofobe

Loțiunile peliculogene sunt dispersii omogene de macromolecule, fluide care, după aplicare pe tegumente, prin evaporarea solventului, formează o peliculă care constituie barieră mecanică față de noxele dermice.

Filmele care se obțin trebuie să fie rezistente și compacte pentru a asigura protecția, flexibile și elastice, să nu se fisureze în timpul mișcărilor. Pentru aceasta se adaugă agenți plastifianți care îmbunătățesc flexibilitatea și elasticitatea. Este necesar să prezinte și o porozitate care să permită schimbul de apă și gaze cu exteriorul.

Substanțele polimere folosite în formularea preparatelor peliculogene cu caracter hidrofob sunt: polietilena, poliisobutilena, polistirenul, policlorura de vinil, poliacetatul de vinil, eterii polivinilici, poliacrilații și unii derivați de celuloză.

Ca vehicule se folosesc: alcoolul etilic, butilic, izopropilic, acetona, acetatul de etil, cloroformul etc., iar ca plastifianți se folosesc: ftalatul de butil, ftalatul de benzil, fosfatul de tricrezil, fosfatul de tributil, adipatul de izobutil, sebacatul de diizooctil etc.

Pentru obținerea de pelicule flexibile, în afară de plasticizarea externă care se realizează prin adaos de plastifianți, se poate recurge și la o autoplasticizare pe cale chimică. Se introduc în lanțul polimerului substituenți sau comonomeri care micșorează nu numai coeziunea dintre molecule, ci și energia potențială internă.

Astfel, poliacetatul de vinil se copolimerizează cu stearat de vinil, caprilat de vinil, maleat de butil, fumurat de octil, acrilat de etil etc. Policlorura de vinil se poate folosi sub formă de copolimer cu acetatul de vinil, iar polistirenul ca copolimer cu butadiene.

Primele preparate peliculogene hidrofobe folosite în practică erau constituite din produse naturale: ceară, colofoniu, rezina benzoe, șerlac etc., dizolvate în solvenți potriviți (47).

Frank (60) obține o serie de pelicule cu acetilceluloză, poliacetat de vinil, șerlac, metilmetacrilat, clorocauciuc și polibutirat de vinil ca substanțe filmogene și cu tricrezilfosfat, dimetilftalat,

dibutilftalat, dibutilsebacat, glicerină cu rol de plastifiant. Produsele pot fi condiționate și în ambalaje tip aerosol și sunt indicate ca agenți protectori față de soluțiile apoase agresive.

Gattefossé (61) raportează un preparat peliculogen cu efecte favorabile, constituit din acetobutirat de celuloză și polimetacrilat într-un amestec de acetat de etil și acetonă cu adaos de substanțe antiseptice.

19.3.4.1. b. Loțiuni hidrofile

O altă categorie de substanțe care produc alterări ale învelișului cutanat atunci când vin în contact prelungit și repetat cu tegumentele sunt solvenții organici, materiile colorante, uleiurile minerale, lacurile etc.

În aceste condiții se produce o deshidratare și descuamare a pielii, apar fisuri și hipertrofia aparatului folicular. Contactul cu solvenții organici face să scadă pH-ul pielii și îndepărtează învelișul lipidic protector de pe suprafața sa, ajungându-se la o scădere a capacității naturale de autoapărare a tegumentelor. Funcția de barieră a pielii fiind alterată, orice contact ulterior cu alți agenți nocivi, chimici sau microbieni, devine deosebit de periculos. Pot interveni în acest caz afecțiuni dermice grave și greu de tratat.

Pentru evitarea contactului cu astfel de substanțe se folosesc o serie de preparate protectoare cu caracter hidrofil.

În general, cele mai bune loțiuni hidrofile sunt cele peliculogene, care după evaporarea solventului lasă pe piele o peliculă aderentă, maleabilă, uniform etalată care nu stânjenește mișcările mâinii în procesul muncii. Ca substanțe filmogene hidrofile menționăm: alcool polivinilic, amidon, derivații de celuloză ș. a.

O loțiune peliculogenă mult citată de literatură (62) are următoarea formulare: alcool polivinilic 2 g, talc 1,5 g, bioxid de titan 0,5 g, pielor metacrezol 0,2 g apă la 100 g. Pelicula formată pe mâini după aplicarea preparatului protejează tegumentele față de solvenți organici.

Loțiuni hidrofile realizate de industria noastră de medicamente (44)

Protectoderm LI

Este constituită din: alcool etilic, glicerină, clorură de aluminiu şi apă.

Loțiunea se aplică prin frecare uşoară pe pielea curată şi uscată, înainte de începerea lucrului. Se previn dermatozele, provocate de manipularea de antibiotice (penicilină, streptomicină), precum şi cele generate de produsele petroliere, substanțe bazice şi unele soluții pentru vopsirea părului.

Siloderm film tip 3. Siloderm film tip 7

Siloderm film tip 3 se prepară din alcool polivinilic, glicerină izoetilfenol- polietoxilat, clorură de aluminiu şi apă.

Siloderm film tip 7 are aceeaşi formulă cu deosebirea că aici cantitatea de clorură de aluminiu este aproximativ dublă față de preparatul anterior.

Soluțiile se păstrează la 15-25°. Trebuie să se evite păstrarea sau transportul la temperaturi joase, la care soluțiile gelifică.

Siloderm film tip 3 constituie un agent de protecție a leziunilor cutanate (traumatice, dermite de iritație, eczeme) împotriva solvenților organici, derivaților petrolieri, lacurilor, vopselelor şi răşinilor, iar Siloderm film tip 7 constituie un agent de protecție a pielii sănătoase împotriva aceloraşi agenți.

Siloderm film tip 3 se aplică pe suprafața leziunilor în mai multe straturi, înainte de începerea lucrului.

Siloderm film tip 7 se aplică pe pielea curată, uscată şi întinsă (de exemplu prin flexarea degetelor). Formarea peliculei se face prin evaporarea apei din soluție la temperatura camerei sau cu ajutorul unui curent de aer cald (30-40°). Pelicula protectoare se îndepărtează prin simplă spălare cu apă.

19.3.4.2. Loțiuni protectoare cu rol de barieră mecano-chimică

În această categorie intră loțiunile protectoare care, datorită substanțelor chimice pe care le conțin, au calitatea de a forma nu

numai o barieră mecanică fată de noxele dermice, ci şi de a face ca agentul iritant să nu fie vătămător, neutralizându-l, complexându-l sau reţinându-l prin alt mijloc (adsorbţie).

Un exemplu îl constituie preparatele destinate profilaxiei faţă de sărurile hexavalente de crom, care produc dermatoze grave muncitorilor ce lucrează în secţiile de bicromat, precum şi celor din sectorul construcţiilor, ce vin în contact cu cimentul (59). Introducerea în aceste preparate de substanţe cu acţiune reducătoare, ca de exemplu acid ascorbic sau hidrochinonă, au ca rezultat reducerea Cr^{+6} în Cr^{+3}, care nu este sensibilizant.

Numeroşi cercetători (63, 64) susţin că preparatele care conţin pe lângă substanţe reducătoare şi agenţi chelanţi sunt mai eficienţi. Agenţii de chelatare indicaţi sunt: sarea de sodiu sau calciu a acidului etilendiaminotetraacetic, care are rolul de a forma cu Cr^{+3} un chelat care nu este periculos şi nu pătrunde prin piele. O loţiune propusă de Resl (63) are următoarea formulare: edetat de sodiu 2 g, edetat de sodiu şi calciu 4 g, acid ascorbic 2 g, glicocol 5 g, apă 35 g, aquasorb până la 100 g. Aquasorbul este un derivat de polietilenglicoli.

La noi în ţară, Tătaru (65) şi Dumitrescu (66) experimentează cu bune rezultate la secţia de bicromat de la Târnăveni, preparate de protecţie cu sare Mohr, sulfatul feroamoniacal reduce cromul hexavalent.

Schuppli (67) propune încorporarea de schimbători de ioni în formularea preparatelor protectoare faţă de sărurile de crom.

Pentru inactivarea terebentinei, Rajka (68) recomandă substanţe inhibitoare ale oxidării, ca,de exemplu dimetilanilina, galatul de propil, trietanolamina.

19.3.5. Loţiuni de fotoprotecţie

O categorie de loţiuni protective sunt cele de fotoprotecţie numite şi antisolare.

Loţiunile antisolare sunt eficace dacă absorb complet razele UV medii şi permit penetraţia razelor UV lungi. Razele UV lungi au cea mai mare putere de penetraţie, activează cel mai mult pigmentogeneza; cele mai active sunt cele cu lungimea de undă

cuprinsă între 3.400 - 3.500 Å

Loţiunile fotoprotectoare protejează pielea de acţiunea nocivă a radiaţiilor eritrogene şi cancerigene şi nu împiedică pigmentarea (bronzarea) care are la rândul ei rol fotoprotector. Aceste preparate nu trebuie să împiedice formarea completă a eritemului actinic, deoarece aceasta favorizează melanogeneza, transformarea ergosterolului în vitamina D, provocând o îngroşare a stratului cornos; modificări cu rol protector.

Loţiunile antisolare nu trebuie să fie iritante pentru piele, să nu provoace dermite de contact şi să nu constituie factor alergen local sau general.

Substanţele active care intră în formularea acestor preparate au rol de a acţiona ca un material de protecţie filtrant, absorbind sau reflectând total sau parţial razele solare, împiedicându-le să ajungă în contact cu pielea. Cele care opresc total razele se numesc „ecran", iar cele care opresc numai unele radiaţii permiţând trecerea altora se numesc „filtre".

Cele mai folosite substanţe „ecran" sunt: bioxidul de titan, oxidul de zinc, sulfatul de bariu, bentonita, carbonatul de calciu, oxidul de magneziu, bisulfatul de chinină. Inconvenientul lor este că suprimă melanogeneza, iar aplicarea lor este inestetică.

Substanţele „filtru" sunt cele care absorb razele UV cu lamda 2.900 -3.200 Å şi permit trecerea celor cu lamda mai mare de 3.200 - 3.500 Å. În acest scop sunt folosite următoarele substanţe: derivaţi ai acetofenonei, acetanilida, benzoat de metil, aminobenzoaţii, salicilatul de sodiu, salicilatul de amil, salicilatul de benzil, salicilatul de metil, trietanolamina, unbeliferona şi derivaţii metil, etil, derivaţi de cumarină, esculetina, derivaţi ai naftalenului, indolului, chinoleinei, derivaţi de chinină (sulfat, clorhidrat, bromhidrat), vioform, uree, tiouree, esterii acidului antranilic, antipirina, acidul paraaminobenzoic şi esterii săi, balsamul de Peru, în concentraţii care variază între 1 -5 %.

Vehiculele influenţează în mare măsură efectul fotoprotector. Uleiurile vegetale complementează efectul fotoprotector al substanţei active. Cu efecte remarcabile în fotoprotecţie se manifestă uleiul de floarea-soarelui şi uleiul soia. Se mai utilizează şi următoarele vehicule: uleiul de vaselină, uleiul de arahide, glicerină,

propilenglicolul, miristatul de izopropil ş. a.

Exprimarea activităţii fotoprotectoare se face prin indicele de fotoprotecţie (I. F. p) care constă în aprecierea protecţiei tegumentelor împotriva razelor UV, realizată de un preparat comparativ cu zona neprotejată.

$$I.F.p. = \frac{T - t}{T} \bullet 100$$

unde:

t = timpul în care se obţine eritem la tegumentele neprotejate; T= timpul în care apare eritem la tegumentele protejate.

Eficienţa acestor preparate este determinată şi de forma farmaceutică; soluţiile fotoprotectoare nu ocupă un loc de frunte, însă au avantajul lavabilităţii.

Exemple de loţiuni fotoprotectoare:

• Ulei de ricin 10 g. Tween 80 - 5 g, alcool 85 g;

• Ulei de floarea-soarelui 90 g, miristit de izopropil 10 g;

• Propilenglicol 30 g, alcool 10 g;,

• Antranilat de benzil 1 g, ulei de vaselină 49 g, ulei de arahide 50 g;

• Ulei de arahide 50 g, ulei de vaselină 30 g, ulei de măsline 20 g, colorant brun de anilină 1 g;

• Ulei de sezam 25 g, ulei de parafină 50 g, miristat de izopropil 25 g, parfum, antioxidant, colorant q. s. ;

• Tanin 6 g, glicerină 10 g, alcool 40 g, apă de trandafir 40 g;

• Metilceluloză 1 g, apă distilată 99g;

• Ulei de parafină 190 g, salicilat de metil 10.

Soluţiile fotoprotectoare se aplică uşor şi au efect calmant asupra pielii. După unii au dezavantajul că usucă pielea şi au acţiune deshidratantă.

19.4. Comprese umede

Compresele umede constituie o formă de tratament dermatologic local. Compresele ajută la curăţirea pielii de resturi şi

cruste aderente. O aplicare de câteva ore a unei comprese de ulei pe crustele infectate ale pielii capului sau de comprese apoase pe crustele altor suprafeţe ale corpului, este de multe ori mai eficientă decât zile întregi de curăţire prin alte metode. Compresele asigură drenarea suprafeţelor infectate, cum este cazul furunculelor şi ulcerelor. Ele favorizează macerarea pielii şi menţinerea unei temperaturi umede constante. Prevenind schimbarea rapidă a temperaturii suprafeţei pielii, au şi o acţiune analgezică şi antipruritică. Compresele provoacă spargerea veziculelor şi favorizează pătrunderea medicamentelor la baza suprafeţelor erodate sau ulcerate.

Sub formă de comprese, se folosesc cel mai frecvent, următoarele soluţii: soluţii saline izotonice sau slab hipertonice, soluţia de acetat de aluminiu, soluţia de permanganat de potasiu, soluţia de azotat de argint, soluţia de sulfat de magneziu ş. a.

Compresele se pot aplica fierbinţi sau reci, neacoperite sau acoperite.

Compresele neacoperite trebuie schimbate des. Prin evaporarea apei, ele produc un efect răcoritor, iar concentraţia în substanţa activă creşte. Se folosesc când pielea este foarte inflamată, infectată sau pruritică. Compresele acoperite produc o macerare mai puternică, dar au efect răcoritor mai slab. Ele nu trebuie schimbate atât de des ca şi compresele neacoperite. Se folosesc în tratamentul ambulatoriu, în leziuni mai puţin acute sau când se doreşte o macerare puternică. Straturile protectoare pentru compresele acoperite sunt constituite din mătase înmuiată în ulei, gutapercă, celofan etc.

Durata aplicării compreselor umede depinde de la caz la caz. Uneori aceasta durează continuu câteva zile, ca de exemplu în dermatitele de contact extinse, produse de iedera otrăvitoare. De cele mai multe ori însă, compresele se lasă circa o jumătate de oră dimineaţa şi seara; astfel se procedează în eczemele mâinilor.

În afara cazurilor în care întreruperea este contraindicată, este bine ca pacientul să menţină compresa o jumătate până la o oră şi apoi să lase o perioadă de repaus până la reluarea tratamentului. În timpul întreruperii se recomandă aplicarea unui strat subţire de loţiune, ulei sau unguent (29).

Sulzberger (29) face o eşalonare în ordine preferențială cu cele mai potrivite forme farmaceutice ce urmează să fie folosite dependent de caracteristicile clinice ale dermatozelor tratate. În acest cadru, compresele umede ocupă primul loc în dermatozele acute, inflamate, roşii cu vezicații şi secreție, pentru următoarele avantaje: sunt antiinflamatoare şi permit drenarea secrețiilor. Sunt şi dezavantajoase prin aplicarea anevoioasă şi incomoditatea creată bolnavului.

19.5. Aerosoli presurizați tip soluție

O formă elegantă de condiționare şi aplicare cutanată a soluțiilor farmaceutice o constituie aerosolii presurizați. Aceştia prezintă o serie de avantaje față de preparatele clasice:

– se evită iritația produsă de aplicarea mecanică;

– aplicarea este uşoară, rapidă în strat uniform;

– se evită pierderile prin administrări excesive;

– se evită contaminarea şi se menține sterilitatea preparatelor (dacă a fost realizată la preparare) până la sfârşitul administrărilor;

– ambalajele sunt perfect etanşe, ceea ce asigură o conservare optimă a preparatelor, evitându-se pierderea apei incorporate în preparat, absorbția de vapori de apă sau gaze din atmosferă.

Realizarea soluțiilor de uz topic, de tip aerosol, nu prezintă probleme deosebit de complicate. Substanțele active sunt solubile în propulsori sau se solubilizează cu ajutorul cosolvenților.

Pentru realizarea aerosolilor presurizați se folosesc fie gazele comprimate, fie gazele lichefiate de tipul freonilor, sub presiune, care la deschiderea flaconului proiectează soluția sub formă de particule fine. Spray-urile filmogene sunt constituite din soluții de rezine în solvenți şi gaze propulsoare. Atunci când sunt pulverizate pe piele, formează un film plastic. Aceste preparate nu trebuie să fie inflamabile şi trebuie să aibă capacitatea de a forma în circa 30 secunde un film aderent şi rezistent, care să permită trecerea vaporilor de apă. Ca substanțe filmogene s-au propus: derivați de celuloză, polivinil-pirolidona, rășinile acrilice şi poliacrilice cu adaos

de substanţe plastifiante. Rezultate deosebit de bune s-au obţinut cu copolimeri pe bază de vinilpirolidonă şi vinilacetat în proporţie de 40:60

Antibioticele: sulfatul de neomicină, polimixinele B, bacitracina, framicetina ş. a. se prelucrează cel mai frecvent sub această formă. Această formă farmaceutică prezintă dezavantajul că pe piele pot rămâne resturi din gazul propulsor.

19.6. Băile medicamentoase

Balneum

Efectul benefic al băilor în starea sănătăţii s-a observat şi practicat din antichitate. Egiptenii, perşii, grecii aveau obiceiul de a face baie la sfârşitul după-amiezii (69), localurile de băi transformându-se în timp în localuri de reuniuni. Romanii au împrumutat de la greci (secolul III î. e. n.) practica băilor în case, care constituia un lux. În cursul secolului II î. e. n., băile publice, balneare îşi fac apariţia la Roma, iar în anul 33 î. e. n. Agrippa înfiinţează „termele" care îi poartă numele. La Roma au fost celebre termele lui Titus, Traian, Caracalla, Diocleţian.

Partea centrală a băii era reprezentată de trei săli; trepidarium, caldarium (băi de aburi), frigidarium (sala de băi reci). Ansamblul era înconjurat de multe dependinţe, vestiare, săli pentru masaje, gimnastică şi pentru ungeri cu uleiuri şi balsamuri, adevărate saloane de cosmetică. De asemenea existau parcuri de plimbare împodobite cu fântâni, terenuri pentru jocuri, săli de lectură, de muzică, toate acestea având rol psihoterapeutic.

Separarea băilor de femei de cele de bărbaţi s-a făcut începând de la Adrian, fie prin despărţire arhitectonică, fie prin programe diferite.

Cei vechi au folosit apele minerale în scop terapeutic, medicamentos; ei acordau puteri miraculoase apelor minerale.

Astăzi, băile sunt soluţii foarte diluate de substanţe detergente sau de substanţe medicamentoase destinate curăţirii sau tratării pe o porţiune a organismului sau pe întreaga suprafaţă a pielii. După scopul în care sunt utilizate, sunt băi de curăţire şi băi

terapeutice. Băile locale pot fi pe jumătate de corp sau/şi băi de şezut, de picioare, de mâini etc. După tipul de dispersie al mediului de baie pot fi: lichide, uscate, gazoase.

Băile uscate nu prezintă mare importanţă, cele mai utilizate fiind cele de nisip, de tărâţe şi de cenuşă încălzită: pot fi totale sau parţiale.

Băile lichide se fac cu apă minerală, apă marină sau cu apă comună în care au fost dizolvate substanţe medicamentoase, substanţe odorante etc. Se mai cunosc şi alte băi lichide, de lapte, de uleiuri, de vin etc.

După temperatura soluţiei utilizate pot fi la 0° C - băi de gheaţă, la 10 -20° C băi reci, la 25 - 36° C, băi călduţe, la 35 - 40° C, băi calde (în medie 37° C). Băile calde, foarte prelungite sau dese, pot provoca o acţiune de slăbire; băile călduţe sunt cele mai des întrebuinţate, fiind şi sedative, băile reci posedă o acţiune tonică. Băile foarte reci durează numai câteva minute, iar cele călduţe 10-20 minute.

Băile cu aburi sunt foarte utilizate; la acestea temperatura variază între 20° - 60° C şi chiar mai mult cu timp de expunere de 25 minute.

Pot fi totale sau parţiale (duş de vapori sau fumigaţii).

Frecvenţa băilor este variabilă, unii specialişti consideră că baia zilnică exercită o acţiune nedorită, de uscare a pielii.

Căzile de baie nu vor fi metalice, ci de lemn sau piatră, când apa de baie folosită va fi sulfuroasă, iodată sau cu alte substanţe minerale.

Cantitatea de apă necesară este de 250-300 l pentru baia unui adult, de 200 l pentru un adolescent, de 100 pentru copii între 8 şi 12-ani şi 25-30 l pentru copii mici. Pentru îmbăierea mâinilor sau a picioarelor se folosesc 5-10litri.

19.6.1. Băile parţiale

După felul cum sunt aplicate, sunt duşuri (descendente, ascendente, laterale, în cerc), băi bruşte, de afuziune (diferă de duş deoarece apa loveşte cu mai multă sau mai puţină forţă şi de o manieră continuă) şi prin aspersiune.

Băile de picioare urmăresc în general o acţiune revulsivă sau dezodorizantă, datorită medicamentelor introduse în apă. Băile de mâini sunt uşor de realizat, urmărind de asemenea o acţiune locală. Băile de şezut sunt recomandate pentru tratarea unor afecţiuni locale şi când baia generală nu are sens faţă de scopul urmărit.

19.6.2. Băile de curăţire

Mai sunt numite şi băi igienice.

Băile igienice sunt totale şi se fac în general dimineaţa sau seara.

Este contraindicată baia în timpul sau în accesul febril, în starea de oboseală mare, transpiraţie puternică sau cu stomacul plin de mâncare.

În practica dermatologică, băile de curăţire sunt folosite pentru îndepărtarea murdăriei acumulate din atmosferă, a crustelor sau a resturilor de medicaţie anterioară. Acestea sunt mai necesare în scabie, psoriazis ş. a.

Pentru spălare se foloseşte un burete sau o bucată de material textil moale şi soluţie de săpun cu un conţinut de alcooli liberi mai mic de 1,8 %, încălzită la 35 - 38° C. Are loc apoi clătirea cu apă caldă la aceeaşi temperatură, apoi cu apă comună la temperatura camerei.

Uscarea pielii se face cu prosoape curate moi prin tamponare şi nu prin frecare, deoarece stratul corneean este înmuiat. După baie, se aplică noul tratament topic (71).

19.6.3. Băile terapeutice

Constituie un mijloc de tratament pe întreaga suprafaţă a pielii.

Băile terapeutice pot fi naturale, care utilizează ape minerale naturale sau artificiale, care folosesc amestecuri de substanţe medicamentoase, alese după scopul terapeutic urmărit, dizolvate în apă.

Dependent de efectul urmărit, băile medicamentoase pot fi: calmante, antiinflamatoare, antiseboreice, antiparazitare,

antieczematoase, macerante, emoliente ş. a.

Apele minerale naturale, datorită conţinutului lor mineral, posed caractere ce le recomandă în tratamentul diferitelor maladii. Proprietăţile lor fizice sunt foarte diferite. Majoritatea sunt limpezi, incolore sau slab colorate, cu sau fără miros. Ele pot fi termale (în jur de 20° C), hipertermale (60-95° C) sau reci (sub 20° C).

Compoziţia chimică a unor ape minerale poate fi considerată aproape fixă, altele însă prezintă modificări sensibile chimice şi termice, datorită condiţiilor climaterice (umiditate, anotimp etc.). Conservarea apelor minerale, după captarea lor de la sursă, ridică probleme, deoarece între elementele componente au loc reacţii ce duc la formarea de sedimente care se depun pe fundul recipientelor în care se găsesc (apele feruginoase) sau cele sulfuroase capătă miros specific: de asemenea scade conţinutul în gaz al apelor carbogazoase. Cel mai bine se conservă apele saline.

Compoziţia chimică a apelor minerale este foarte variată: substanţe organice, substanţe minerale, gaze rare etc. Astfel sunt carbonaţi, sulfaţi şi arseniaţi de: sodiu, potasiu, litiu, calciu, magneziu, fier, mangan, cupru, staniu; sulfuri, cloruri, ioduri şi bromuri de: sodiu, potasiu, calciu, magneziu precum şi gazele: azot, bioxid de carbon, bioxid de sulf, oxigen, neon,, argon, heliu.

Este de remarcat că o apă minerală obţinută artificial, cu aceeaşi compoziţie chimică, nu dă un efect identic cu apa minerală naturală. Apela minerale, în localităţile de tratament balnear, se utilizează fie în băi generale, fie sub formă de duşuri, irigaţii, gargarisme, duşuri naso-faringiene, băi carbogazoase termale, inhalaţii, aerosoli. După compoziţia lor, apele minerale sunt sulfuroase, alcaline, acide, feruginoase saline; după temperatura ce o au, ele pot fi termale sau reci.

Apele sulfuroase pot fi bogate în sulfură de sodiu sau în sulfură calciu sau cu o mineralizare mixtă, variabilă, sulfuroase sodice şi calcice, sulfuroase şi arsenicale, bicarbonatate şi sulfuroase, feroase şi sulfuroase. Apele sulfuroase posedă proprietăţi terapeutice foarte importante, fiind utilizate în tratamentul a numeroase afecţiuni pulmonare, reumatismale etc.

Apele minerale cu conţinut predominant de clorură de sodiu (de la 10 până la 100 g la litru) conţin şi ioduri, bromuri şi posedă

proprietăţi terapeutice indicate în tratamentul unor afecţiuni la femei.

Apele minerale bogate în sulfat de sodiu şi magneziu sunt folosite intern pentru proprietăţile lor purgative; apele minerale bogate în sulfat de calciu sunt folosite intern, având proprietăţi diuretice.

Apele minerale alcaline, bogate în bicarbonat de sodiu şi conţinând cantităţi importante de acid carbonic, pot fi reci sau termale şi sunt utilizate atât în băi, cât şi în tratamentul diferitelor afecţiuni digestive. Apele minerale mixte sunt bogate în acid carbonic şi conţin cantităţi mici de săruri.

Apele minerale feruginoase, bogate în fier, sunt de regulă reci.

Alături de sulfatul şi carbonatul de fier, în compoziţia lor se va găsi, aproape totdeauna arsenul, în cantităţi foarte mici.

În general apele minerale feruginoase sunt folosite intern şi foarte rar pentru băi.

În afară de apele minerale cu o compoziţie chimică bogată, mai există o categorie de ape minerale oligometalice cu o mineralizare slabă (ape arsenicale, ape litice, ape cu emanaţii radioactive, saline etc.). Ele sunt utilizate unele intern, altele în băi în tratamentul diferitelor afecţiuni: reumatismale, ginecologice etc.

Apele minerale carbogazoase naturale servesc pentru pregătirea băilor carbogazoase indicate în tratamentul unor afecţiuni ale aparatului circulator.

Apa de mare prezintă o mineralizare puternică, conţinând 30 - 40 g săruri diverse la litrul de apă, predominând clorura de sodiu.

Apa de mare este utilizată în băi în tratamentul a numeroase boli (rahitism, tuberculoză osoasă, anemii, astenii, afecţiuni reumatismale).

În instituţii specializate sau la domiciliul bolnavului se pot pregăti băi artificiale medicamentoase:

– băi minerale; băi de plante;

– băi balsamice, cu gudroane, cu oleo-răşini etc.

Băile terapeutice minerale se împart după substanţele medicamentoase în:

– băi cu substanţe acide;

– băi cu substanțe alcaline;
– băi saline;
– băi cu sulf;
– băi cu iod;
– băi carbogazoase.

19.6.3.1. Băi minerale.

Băi terapeutice cu substanțe acide

La aceste băi nu se vor folosi căzi metalice.

Pentru o baie de 300 l apă se pot folosi unul din acizii următori: acid clorhidric diluat 100-500 g, acid azotic diluat 90-100 g, acid boric 3000-4000 g, acid tanic 120-180 g.

Băi terapeutice cu substanțe alcaline

Pentru o baie de 300 l apă se pot folosi una din substanțele: 50-250 g carbonat de sodiu singur sau asociat cu ulei de terebentină, ulei de rozmarin, 2000 g clorură de amoniu, 100 g Borax.

Băi terapeutice cu substanțe saline

Pentru 300 l apă se pot folosi una din formulările următoare cu conținut de diverse săruri minerale:

a) bromură de potasiu 10 g, iodură de potasiu 5 g, sulfat de sodiu 340 g, clorură de sodiu 660 g.

b) sulfat de sodiu 20 g clorură de sodiu 20 g bicarbonat de sodiu 80 g

c) bicarbonat de sodiu 1000 g clorură de sodiu 30 g clorură de calciu sic 150 g sulfat de sodiu 150 g sulfat de magneziu 45 g sulfat de fier 2 g

d) clorură de calciu sic 990 g
clorură de sodiu 1600 g
sulfat de sodiu 1550 g
bicarbonat de sodiu 140 g
bromură de potasiu 15 g

Observație: Clorura de calciu se expediază separat.

e) baie de sare de mare: reziduul de evaporare de la 250 l apă de mare se aduce în aceeaşi cantitate de apă comună.

Băi terapeutice cu sulf

Aceste băi pot avea sulf coloidal sau polisulfuri de potasiu.

Se folosește cadă de lemn sau de zinc.

în 300 l apă se va dizolva una din următoarele formulări: 100 g polisulfură de potasiu; sulfat acid de potasiu 120 g şi tiosulfat de sodiu 120 g; polisulfură de potasiu 100 g, gelatină 250 g.

Băi terapeutice cu iod

Se vor utiliza căzile de lemn.

Pentru adulți, la 300 l apă se dizolvă unul din amestecurile: iod 100 g, iodură de potasiu 20 g; iod 8 g, iodură de potasiu 15 g. Pentru copii se va folosi amestecul: 2,5 g iod şi 5 g iodură de potasiu care se va dizolva în 200 l apă.

Băi carbogazoase

Băile carbogazoase pot fi naturale şi artificiale. Pe cale artificială se poate obține o baie carbogazoasă dintr-un amestec de bicarbonat de sodiu şi acid tartric în proporție de 100: 86.

19.6.3.2. Băi cu plante medicinale

Băile de plante pot fi: aromatice, emoliente, fortifiante, stimulente, revulsive, sicative.

Băi aromatice

Speciile aromatice se infuzează timp de 60 minute, după care se strecoară prin pânza cu presarea produsului vegetal. Infuzia se dizolvă în 300 l apă.

Exemple de specii aromatice:

a) Flori de rosmarin, frunze de mentă, frunze de salvie, iarbă de pelin, iarbă de isop, iarbă de sovârf, iarbă de cimbrişor de câmp, în părți egale câte 50-100g.

b) Flori de gălbenele, flori de levănțică, flori de sulfină, iarbă de busuioc, iarbă de sovârf, rizom de stânjenel, muguri de pin, muguri de plop, în părți egale câte 50-100 g.

c) Flori de tei, 50 g la 1 l.

d) Muguri de pin 150 g la 1 l apă. Se prepară prin fierbere 30 minute şi după strecurare se toarnă în baie la 30-35° C.

e) Fructe de ienupăr 150 g la 1 l apă. Se prepară prin fierbere 30 minute şi după strecurare se pune în 300 l apă.

Băi emoliente

Băile emoliente rezultă prin diluarea unei soluții extractive apoase dintr-un amestec de plante (specii) cu conținut de mucilagii şi uleiuri volatile.

Specii emoliente: flori de lumânărică, flori de muşețel, frunze de nalbă în cantități egale. Din aceste specii se iau 500-1000 g care se extrag cu 5-10 l apă.

Băi fortifiante

Se utilizează următoarea formulare de droguri: coajă de salcie 45 g, flori de levănțică 60 g, frunze de mentă 60 g, fructe de chimion 30 g, rizom de calam 45 g. După infuzare timp de 60 minute, soluția extractivă se strecoară, produsul vegetal se presează, apoi are loc diluarea cu apă în cadă la 300 l.

Băl stimulente

Se utilizează următoarea formulare de droguri: flori de muşețel 18 g, flori de soc 18 g, iarbă de troscot 60 g, rădăcină de valeriană 18 g. Se infuzează 10 minute cu 1,5 l apă; se strecoară fierbinte prin presare; infuzia obținută se toarnă în cada cu apă şi se diluează la 300 l. în apa din baie se aduc: 300 g oțet (5-9°) şi 1800 g alcool de 40^{C}; acest ultim amestec se toarnă în baie în trei reprize, din 15 în 15 minute, până când bolnavul simte o căldură plăcută.

Băile revulsive

Băile revulsive se realizează prin introducerea a 350 g făină de muştar în 150 l apă încălzită la 35-40° C.

Pentru baia de picioare se vor amesteca 150 g făină de muştar cu apă rece după 10-15 minute se va adăuga apă caldă la 40° C. O acțiune revulsivă mai eficientă se poate obține făcând o extracție cu un solvent organic din faina de muştar, după care are loc dizolvarea acesteia în apa de baie încălzită.

Băi sicative (71)

a) La baia de amidon pentru adulți se iau 500-800 g amidon iar pentru copii se iau 200-400 g amidon.

Prepararea băii constă în suspendarea amidonului în apă rece pentru a obţine o soluţie lăptoasă care se aduce apoi în baia finală încălzită la 35-40° C în fir subţire, sub agitare continuă.

b) Baia de tărâţe de grâu se realizează cu soluţia extractivă obţinută prin fierberea a 240 g tărâţe de grâu în 5 l apă timp de 15 minute. Se aduce soluţia extractivă în baia de apă.

19.6.3.3 Băi cu gudroane

a) Baia cu gudron mineral utilizează un amestec de gudron mineral 100 g şi ulei de terebentină 100 g care se dispersează sub agitare energică în 30 l apă caldă după care se aduce într-o cadă cu 150 l apă caldă.

b) Baia cu ulei de cad

Această baie foloseşte următoarea formulare: ulei de cad 50 g, Tween 80 q. s. şi apă distilată 250 g. Amestecul obţinut se aduce într-o baie cu 300 l apă.

19.6.3.4. Băi de nămol

Peloterapia derivă etimologic din grecescul pelos = nămol şi reprezintă utilizarea nămolurilor în medicină. Este un tratament cunoscut din antichitate şi a fost utilizat în mod empiric.

În 1949, la Dax, s-a hotărât să se atribuie numeroaselor nămoluri medicinale utilizate în medicina fizică numele de peloizi.

Peloizii nu sunt simple pământuri medicamentoase la care sunt utilizate numai proprietăţile fizice, ele conţin şi o parte organică provenită dintr-o serie de procese biologice şi chimice, condiţie absolută pentru acţiunea lor terapeutică. Ceea ce dau peloizilor diversitate şi specificitate sunt moleculele foarte mici şi ionii dizolvaţi în apa peloizilor. Când există particule radioactive, dizolvate în apa peloizilor, ei devin radioactivi.

Peloizii sunt constituiţi din apă, particule minerale sau vegetale dispersate în apă, substanţe de origine organică şi vegetală dizolvate în apă.

Nămolurile constituie agenţi terapeutici utilizaţi în reumatologie, atât pentru proprietăţile lor fizice, care constituie adevărate rezervoare de căldură, cât şi pentru proprietăţile chimice,

acțiunea lor estrogenică și radioactivitate.

Băile de nămol se realizează sub formă de împachetări sau prin scufundare într-o baie de nămol cald. Ele se execută în policlinici balneo-terapice sau la locuința bolnavului. În ultimul caz se fac împachetări parțiale.

Băile medicamentoase și nămolurile terapeutice reprezintă tratamente ușor de realizat, puțin costisitoare și cu efecte terapeutice eficiente.

Bibliografie

1. Oslet J., *J. Pharm. Belgique* 1963, 3, 184.
2. Trager R. T., *J. Invest. Dermatol.*1966, 46,24.
3. Valette G., *Ann Pharm. Franç.*1958, 6,399-402.
4. Verbuţă Aneta, Cojocaru Ileana, Dib. Emil. *Farmacia* (Bucureşti), 1992,2,142.
5. Aneta Verbuţă, Monica Vasilescu, Cercetări biofarmaceutice asupra unor baze de unguent. Farmacia (Bucureşti), 1996.
6. Priece N. M., Schmit *Clin. Pharmacol. Therapeut* 1981,29,4\4.
7. Meier H., Rettig H., Hess H., Biopharmazie, Teorie and Praxis der Pharmakokinetik ed Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1981, 42-68.
8. Braudan R., Lippold B. H., Dermal and transdermal absorption, Wissenschaftliche Verlagageselschaft mbh, Stuttgart, 1982, 27-40.
9. Scheuplein R. I., *J. Invest. Dermatol,* 1916, 67,31.
10. Shaw J. E., Chandrasekaron S. K., *Drug absorption,* Ed. Adis Press, NewYork, 1981, 186-193. (citat de 73).
11. Humma K. G., Cuddy M. L., *JAMA,* 1982, 247, 1464.
12. Dasta J. F., Gerasts D. R., *Ann. Pharm.*1982, 29,22.
13. Shaw J. E., Benson N., *Ann. Pharm.*1982, 2,22.
14. Hermann L. G., *Pharm. Int.*1982, 35,142.
15. Garnier B., Imhof P., *Rundschan Med.* (Prasis), 1982, 71,511.
16. Cronin C. M., Sallan S. E. *Pharmacotherapy,* 1982, 2,29.
17. xxx Geigy, Scopoderm T. T. S. Prospectus standard, fevrier1983
18. Chien *A. Novel drug delivery systems,* Ed. Marce, I Dekker, New York, 1982, 14, 149-217.
19. Shaw J. E., Dermal and transdermal absorbtion Wissenchaftliche Verlagsgeselschaft mbh, Stutgart,1982, 171-187.
20. Zaffaroni A., *ibid,*pag.188-200.
21. Mroczek W. I., Ulrych S. *Clin. Pharmacol. Ther,* 1982 31,252.
22. Michael R. C., Ryan J. R., *Clin. Pharm. Ther* 1983,33,229.
23. Block C. D., *Pharmacist* 1982, 49, 314.
24. Ritschel W. A. Angewandte Biopharmazie Wissenschaftliche Verlagsgeselschaft MbH, Stuttgart, 1973.
25. x x x *U. S. P. Ed. XXII,* 1990, Ed. XXIII, 1995.
27. x x x Pharm. Franf. Ed. X, 1990
28. x x x *Ph. Jug.* (citat de 13).
29. Sulzberger M. B., Dermatology Diagnosis and treatment ed. II, Chicago 1961.
30. Stănescu V. Brăileanu Cl., *Practica farm.,* Bucureşti, Ed. Med.1975, 6,22.
31. x x x *Farmacopeea Română,* Ed. X, 1993, 866
32. xxx *Normalae Formulae* (citat de 7).
33. Lowbury şi colab. : *British Med. J.*11/1964, 230.
34. Honigman J. L., *Lancet,* 1970, 98.
35. Modsen W. S., *J. Hosp. Pharm.,* 1969, 26,79.
36. Stănescu V., Savopol E., *Formular farmaceutic,* Bucureşti, Ed. Med.1968.

37. Stănescu V., Brăileanu Cl., *Practica farm.,* Bucureşti, Ed. Med.1975,4,18.
38. Brăileanu Cl., Ana Carata: *Practica farm.,* 1970, vol. III,41.
39. Burdick H., Virgil Place, *J. A. M. A.,* 1970, 3,462.
40. Dumitriu R. Rosin T., *Tratamentul bolilor de piele.* Ed. Med. Bucureşti, 1972.
41. Longhin S., Dumitrescu A., *Medicaţia afecţiunilor dermatologice.* Ed. Med. Bucureşti, 1970.
42. xxx *Farmacopeea Română,* Ed. VIII, Ed. Medicală, Bucureşti, 1956.
43. Adriana Popovici, *Curs de dermofarmcie şi cosmetologie.* Litografia I. M. F., Tg. Mureş,1977, 139.
44. x x *Agenda medicală 1993-1994,* Ed. Medicală, Bucureşti, 1994, *Agenda medicală '95* Ed. Medicală, Bucureşti, 1995.
45. Pilat I., Gavrilescu B., *Bolile profesionale.* Ed. Med. Bucureşti, 1966.
46. Malten K şi colab., *Berufsdermatosen* 1968, 16,135.
47. Linder L., *Pharm. Ztg.,* 1957, 1,287.
48. Alberman B., *Chemist. Drugist,*1964, 183, 200.
49. Sonneck H., *Chem. Tehn.*1970, 22, 565.
50. Rub-Saidac A., *Teză de doctorat I. M. F.* - Cluj, 1969.
51. Beaca M., *Teză de doctorat I. M. F.,* Bucureşti, 1971.
52. Salmon R., *Revue de la protection* 1966, 97, 72.
53. Bruevici T., *Vestn. Derm. Vener,* 1963, 37,30.
54. Berwein K., *Seifen-Ole-Fette-Wachse* 1969, 95, 955.
55. lacob J., Plein M, *J. Am. Pharm. Assoc.,* 1965, 8,431.
56. Lucke J., *Therapiewoche* 1966, 16, 216.
57. Orlowski A., *Revue de protection* 1966, 96, 57.
58. Bergwein K., *Kosmet, Parfum. Drogen-Rundesch* 1969, 16, 142.
59. Desmicheile H. Vilensky A., *Arch. Mal Prof.*1963, 330.
60. Frank E., *Munkavedelem* 1968, 14, 17.
61. Gattefosse M., *Prod. Probl. Pharm.*1965, 20, 444.
62. Rolin H., Schwartzkopf H., *Patent german nr.*11, 595 din 7. V.1956.
63. Resl VI., *Derm. Wschrist,* 1965, 151, 237.
64. Lucke H., *Therapiewoche* 1966, 16, 320.
65. Tătaru C., *Berufsdermatosen* 1957, 5,218.
66. Dumitrescu N., *Revista de chimie* 1964, 15, 220.
67. Schuppli R., *Berufsdermatosen* 1970, 18,350.
68. Rajka G., *Dermatologica (Basel),* 1964, 109, 93.
69. Elena Târlea, Elena Cristian, *Practica farm.* Bucureşti, 1970, 3,103-111.
70. Dorvailt F., *L'officine.* Paris, 1958,520.
71. Belcot E., *Formularul preparatelor galenice,* Bucureşti, 1948, 48.
72. Ionescu P., Stănescu V., Sovopol E., *Formular farmaceutic,* Ed. Med., Bucureşti, 1968, 33.
73. Buri P., Puisieux F., Doekler E., Bennoit J. P., *Formes pharmaceuticques nouvelles. Technique et Documentation,* Ed. Lavoisier, Paris 1985, 390-402.

BIBLIOTECA JUDEȚEANĂ
„GH. ASACHI"
IAȘI

Cuprins

PREFAȚĂ 5
Bibliografie 8
DATE ISTORICE SELECTIVE PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR 9
Selecțiuni din istoria preparării medicamentului românesc 12
Alte farmacopei moderne și notarea lor convențională 21
Bibliografie 22
PARTEA GENERALĂ 23
Capitolul 1. DENUMIREA, OBIECTUL ȘI OBIECTIVELE TEHNOLOGIEI FARMACEUTICE 25
1.1. Conceperea și introducerea de medicamente noi în industria farmaceutică indigenă 27
1.2. Formularea farmaceutică a medicamentelor magistrale 29
1.3. Elaborarea tehnicii de preparare a medicamentului 30
1.4. Optimizarea formulării și a tehnologiei de preparare a medicamentului 31
1.5. Studiul ustensilelor și aparaturii folosite la prepararea medicamentelor 33
1.6. Studiul stabilității fizico-chimice și asigurarea conservării medicamentelor 34
1.7. Controlul organoleptic și farmacotehnic al medicamentelor 35
1.8. Condiționarea și depozitarea medicamentelor 36
Bibliografie 38

Capitolul 2 NOȚIUNI GENERALE DESPRE REMEDII, SUBSTANȚE MEDICAMENTOASE, MEDICAMENTE, DROGURI, FORME FARMACEUTICE, SISTEME TERAPEUTICE DE CEDARE CU VITEZA CONTROLATĂ ȘI DE TRANSPORT LA ȚINTĂ 39
2.1. Sisteme farmaceutice de cedare cu viteză controlată 45
2.2. Sisteme farmaceutice de transport la țintă a substanței medicamentoase 47
Bibliografie 50

Capitolul 3 CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR 51
3.1. Date generale privind prepararea medicamentelor homeopatice 58
Bibliografie 62

Capitolul 4 PRESCRIEREA MEDICAMENTELOR. REȚETA ȘI PĂRȚILE COMPONENTE. VERIFICAREA ȘI CALCULAREA DOZELOR MAXIME 63
Bibliografie 66

Capitolul 5 INFLUENȚA FORMULĂRII ȘI A MODULUI DE PREPARARE A MEDICAMENTELOR ASUPRA RĂSPUNSULUI TERAPEUTIC. NOȚIUNI GENERALE DE BIOFARMACIE 67
5.1 Influența proprietăților fizico-chimice ale substanței medicamentoase asupra biodisponibilității 70
5.1.1. Constanta de disociere și coeficientul de repartiție L/A 70
5.1.2. Stabilitatea chimică a substanțelor medicamentoase în lichidele digestive 72
5.1.3. Solubilitatea și viteza de dizolvare 73
5.1.4. Starea cristalină, polimorfismul 74
5.1.5. Dimensiunea particulelor 75
5.2. Relația între forma farmaceutică și activitatea medicamentoasă 77
Bibliografie 80

Capitolul 6 SOLUȚII MEDICAMENTOASE – SOLUTIONES (F. R. X) 81
Avantajele și dezavantajele soluțiilor farmaceutice 82
6.1. Clasificarea soluțiilor farmaceutice 83
6.2. Formularea soluțiilor farmaceutice 84
6.2.1. Substanțe farmaceutice utilizate la formularea soluțiilor medicamentoase 84
6.2.2. Solvenții utilizați la prepararea soluțiilor farmaceutice 85
Clasificarea solvenților 86
6.2.2.1. Solvenți polari utilizați la prepararea soluțiilor farmaceutice 87
6.2.2.2. Solvenți nepolari utilizați la prepararea soluțiilor farmaceutice 93

6.3. Prepararea soluțiilor farmaceutice 95
6.3.1. Dizolvarea 96
6.3.2. Solubilizarea 102
6.3.2.1. Solubilizarea substanței greu solubile prin modificarea pH-ului 103
6.3.2.2. Solubilizarea prin formare de complecși moleculari 105
6.3.2.3. Solubilizarea cu tenside 106
6.3.2.4. Solubilizarea prin modificări aduse solventului 117
6.3.3. Stabilitatea și stabilizarea soluțiilor farmaceutice de uz intern și/sau extern 120
6.3.3.1. Factorii care influențează degradarea soluțiilor medicamentoase 122
6.3.3.2. Modificări care pot avea loc în soluțiile medicamentoase în timpul depozitării 124
6.3.3.3. Metoda îmbătrânirii artificiale folosită în studiul stabilității soluțiilor farmaceutice 146
6.3.4. Colorarea soluțiilor farmaceutice 154
6.3.5. Filtrarea soluțiilor medicamentoase 157
6.4. Condiționarea soluțiilor farmaceutice de uz intern și/sau extern 165
6.4.1. Materiale de ambalaj 167
6.4.1.1. Sticla 167
6.4.1.2. Materiale plastice 174
6.4.2. Testarea recipientelor de condiționare a soluțiilor medicamentoase 181
6.4.3. Etichetarea soluțiilor farmaceutice de uz intern și/sau extern 182
Bibliografie 184
PARTEA SPECIALĂ 187
FORME FARMACEUTICE LICHIDE DE UZ INTERN ȘI/SAU EXTERN 187
SOLUȚII MEDICAMENTOASE DE UZINTERN 189
Capitolul 7 APE AROMATICE 191
7.1. Exemple de ape aromatice 196
Bibliografie 198
Capitolul 8 POȚIUNI REALIZATE DE INDUSTRIA NOASTRĂ DE MEDICAMENTE 199
Bibliografie 200
Capitolul 9 SIROPURI FARMACEUTICE 201
9.1. Clasificarea siropurilor farmaceutice 202
9.2. Prepararea siropurilor farmaceutice 202
9.3. Caractere. Alterări și conservarea siropurilor farmaceutice 208
9.4. Exemple de siropuri farmaceutice 210
Bibliografie 215
Capitolul 10 LIMONADE FARMACEUTICE 217
Bibliografie 220

Capitolul 11 CORECTAREA GUSTULUI ŞI AROMATIZAREA SOLUŢIILOR MEDICAMENTOASE DE UZINTERN 221
11.1. Modalităţi de corectare a gustului şi mirosului la soluţiile farmaceutice de uz intern 223
11.2. Clasificarea substanţelor corectoare de gust şi miros ale medicamentelor lichide 226
11.2.1. Edulcorante utilizate în formularea medicamentelor lichide 226
11.2.2. Substanţe aromatizante utilizate la prepararea medicamentelor lichide 227
11.2.3. Clasificarea corectorilor de gust şi miros după gustul substanţelor medicamentoase pe care-l maschează 229
11.2.4. Clasificarea corectorilor de gust după natura substanţelor medicamentoase 231
Bibliografie 233

Capitolul 12 FORME FARMACEUTICE LICHIDE PER ORALE CU UTILIZARE MAI RESTRÂNSĂ 235
12.1. Soluţii medicamentoase de uz intern administrate sub formă de picături 235
12.1.1. Exemple de picături pentru uz intern 237
12.2. Extracte concentrate pentru siropuri 243
12.3. Granulate şi pulberi pentru siropuri şi/sau poţiuni 244
12.3.1. Exemple industriale de siropuri şi/sau poţiuni instant 244
12.4. Fiole cu soluţii buvabile 245
12.4.1. Fiole cu soluţii buvabile realizate de industria noastră de medicamente (14) 247
12.5. Elixirele sau zaharurile alcoolice 249
12.6. Vinuri medicamentoase 250
Bibliografie 251

SOLUŢII MEDICAMENTOASE DE UZ EXTERN 253

Capitolul 13 MEDICAMENTE LICHIDE CU APLICARE ENDONAZALĂ 255
13.1. Picături pentru nas 255
13.1.1. Prepararea picăturilor pentru nas 256
13.1.1.1. Substanţele active utilizate în terapia endonazală 257
13.1.1.2. Vehicule utilizate la prepararea picăturilor pentru nas 265
13.1.1.3. pH-ul picăturilor pentru nas 267
13.1.1.4. Izotonia picăturilor pentru nas 269
13.1.1.5. Conservarea şi condiţionarea picăturilor pentru nas 269
13.1.2. Evaluarea biofarmaceutică a picăturilor pentru nas 272
13.1.2.1. Selecţiuni anatomo-fiziologice care privesc conceptul biofarmaceutic al picăturilor pentru nas 272
13.1.2.3. Biodisponibilitatea picăturilor pentru nas 280

13.1.3. Exemple de picături pentru nas 281
13.2. Alte preparate nazale tip soluții fluide 282
Bibliografie 284

Capitolul 14 SOLUȚII MEDICAMENTOASE CU APLICAȚIE OTICĂ 285
Picături pentru ureche 285
14.1.1. Prepararea picăturilor pentru ureche 286
14.1.1. Formularea soluțiilor medicamentoase cu aplicație otică 287
14.1.1.1. Substanțele medicamentoase active utilizate în terapia otică / 287
14.1.1.2. Vehicule utilizate la formularea picăturilor otice 292
14.1.2. Condiționarea picăturilor pentru ureche 293
14.2. Exemple de soluții cu aplicație otică 294
14.2.1. Specialități auriculare lichide realizate de industria noastră de medicamente (11,12) 295
14.2.2. Spălături auriculare 295
14.3. Aspecte biofarmaceutice ale soluțiilor utilizate în terapia otică 296
14.3.1. Date anatomo-fiziologice și fiziopatologice selective privind urechea și mucoasa auriculară 296
14.3.2. Biodisponibilitatea soluțiilor auriculare 297
Bibliografie 301

Capitolul 15 SOLUȚII FARMACEUTICE PENTRU APLICARE ÎN CAVITATEA BUCO-FARINGIANĂ 303
15.1. Formularea soluțiilor medicamentoase destinate aplicării bucofaringiene 305
15.1.1. Substanțe medicamentoase terapeutic active 306
15.1.1.1. Alte ingrediente cu activitate terapeutică 314
15.1.2. Vehicule utilizate la formularea soluțiilor cu aplicație bucofaringiană 316
15.2. Condiționarea soluțiilor pentru administrare bucofaringiană 317
15.3. Exemple de soluții pentru aplicare bucofaringiană realizate de industria noastră de medicamente (17) 317
15.4. Aspecte biofarmaceutice și farmacocinetice ale soluțiilor medicamentoase pentru aplicație buco-faringiană 318
15.4.1. Date anatomofiziologice selective ale cavității buco-faringiene 318
15.4.2. Biodisponibilitatea soluțiilor medicamentoase cu aplicație bucofaringiană 321
15.4.3 Date farmacocinetice ale medicamentelor la nivelul cavității bucale 323
Bibliografie 325

Capitolul 16 SOLUȚII PENTRU MEDICAȚIA VULVO-VAGINALĂ 327
16.1. Prepararea soluțiilor farmaceutice cu aplicație endovaginală 328
16.1.1. Substanțe medicamentoase active utilizate în formularea soluțiilor cu aplicație vulvo-vaginală 329

16.1.2. Vehicule utilizate la formularea soluțiilor farmaceutice cu aplicație vulvo - vaginală 336
16.2. Condiționarea soluțiilor medicamentoase cu aplicare vulvo-vaginală 337
16.3. Soluții medicamentoase cu aplicații endovaginale realizate de industria noastră de medicamente (12) 338
16.4. Aspecte biofarmaceutice ale soluțiilor medicamentoase aplicate vulvo-vaginal 338
16.4.1. Date selective privind anatomia și fiziologia vaginului 339
16.4.2. Date selective privind biodisponibilitatea soluțiilor vulvo-vaginale 341
Bibliografie 343

Capitolul 17 SOLUȚII FARMACEUTICE UTILIZATE ÎN MEDICAȚIA URETRALĂ 345
17.1. Formularea soluțiilor utilizate în medicația uretrală 345
17.1.1. Substanțe active folosite preferențial în medicația uretrală 345
17.1.2. Vehicule utilizate la formularea soluțiilor uretrale 347
17.2. Aspecte biofarmaceutice ale medicației uretrale prin irigații 347
Bibliografie 349

Capitolul 18 SOLUȚII FARMACEUTICE UTILIZATE ÎN MEDICAȚIA RECTALĂ 351
18.1. Clisme 351
18.1.1. Clismele evacuatoare 352
18.1.2. Clisme medicamentoase 352
18.1.3. Clismele nutritive (Clysma nutrienția) 355
18.2. Capsule rectale 355
18.3. Exemple de clisme oficinalizate 356
Bibliografie 358

Capitolul 19 SOLUȚII FARMACEUTICE PENTRU APLICAȚII EPIDERMICE 359
19.1. Aspecte biofarmaceutice ale aplicației percutanate cu referire specială la soluțiile medicamentoase 359
19.1.1. Raportare la anatomia pielii 360
19.1.2. Modelarea pătrunderii percutanate 362
19.1.3. Rolul vehiculului și al efectului oclusiv în penetrația percutană 364
19.2. Sisteme transdermice (ST) tip soluții 364
19.3. Soluții farmaceutice pentru aplicații epidermice cu efect local 367
19.3.1. Loțiuni medicamentoase 370
19.3.1.1. Loțiuni dermatologice cu acțiune antimicrobiană 370
19.3.1.2. Loțiuni dermatologice cu acțiune antimicotică 372
19.3.1.3. Loțiuni cu acțiune antiinflamatoare 374
19.3.1.4. Loțiuni cu acțiune antipruriginoasă 374
19.3.1.5. Loțiuni cu acțiune astringentă 375
19.3.1.6. Loțiuni cu acțiune cheratolitică 375

19.3.1.7. Loţiuni cu citostatice şi antiproliferative 376
19.3.1.8. Loţiuni folosite în viroze cutanate 377
19.3.1.9. Loţiuni cu acţiune epitelizantă 378
19.3.1.10. Loţiuni cu acţiune vasculotropă 379
19.3.1.11. Loţiuni cu acţiune revulsivă 379
19.3.1.12. Loţiuni antiseboreice şi antiacneice 379
19.3.2. Exemple de loţiuni medicamentoase realizate de industria noastră de medicamente (44) 383
19.3.3. Loţiuni cosmetice 386
19.3.3.1. Loţiuni cosmetice pentru faţă 386
19.3.3.2. Loţiuni cosmetice capilare 388
19.3.3.3. Loţiuni cosmetice cu substanţe biostimulatoare 390
19.3.4. Loţiuni de protecţie 393
19.3.4.1. Loţiuni protectoare cu rol de barieră mecanică 394
19.3.4.2. Loţiuni protectoare cu rol de barieră mecano-chimică 398
19.3.5. Loţiuni de fotoprotecţie 399

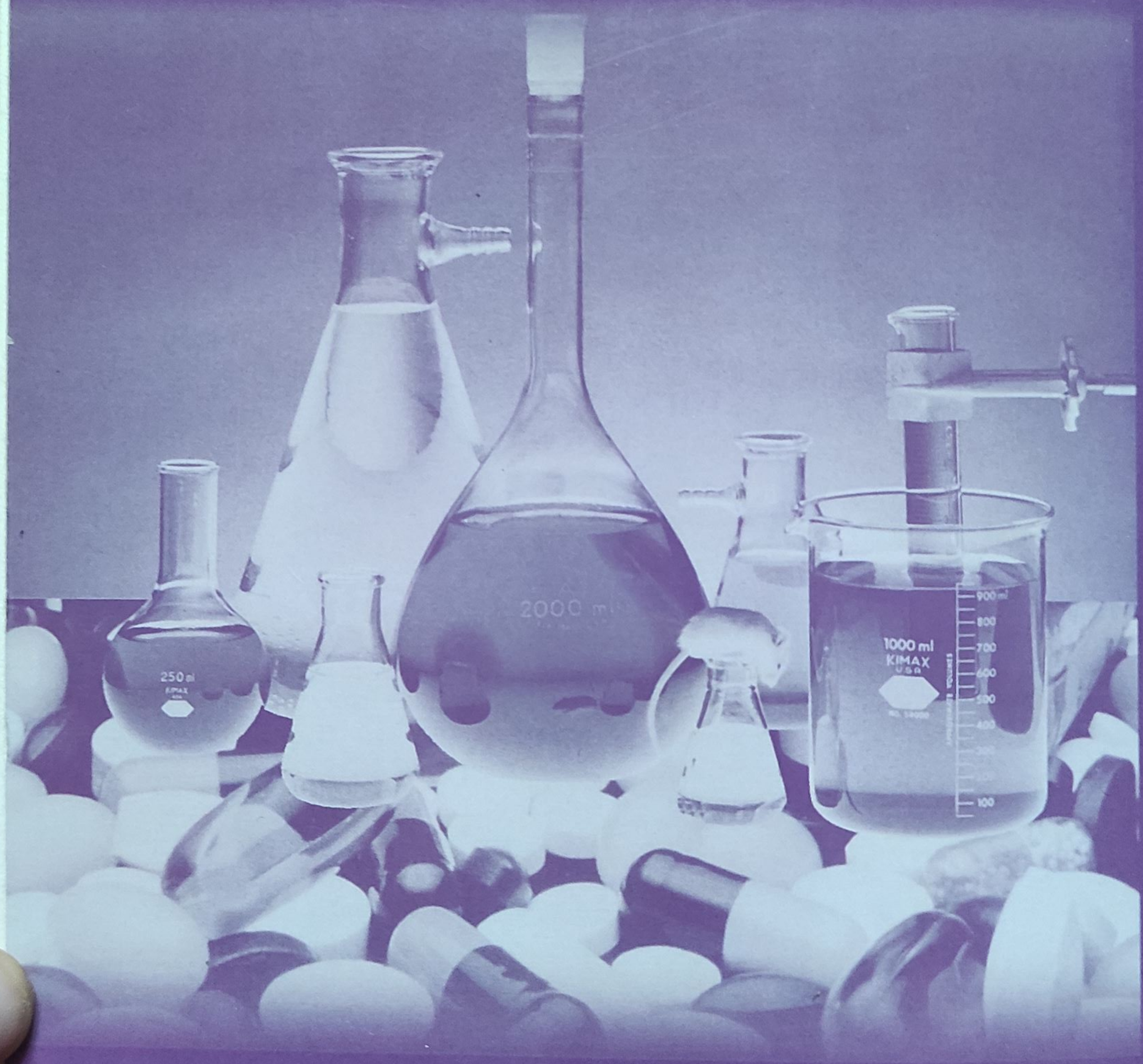
19.4. Comprese umede 401

19.5. Aerosoli presurizaţi tip soluţie 403

19.6. Băile medicamentoase 404
19.6.1. Băile parţiale 405
19.6.2. Băile de curăţire 406
19.6.3. Băile terapeutice 406
19.6.3.1. Băi minerale 409
19.6.3.2. Băi cu plante medicinale 410
19.6.3.3 Băi cu gudroane 412
19.6.3.4. Băi de nămol 412

Bibliografie 414

Cuprins 417



ISBN: 973-8422-42-6